



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08143565 A**

(43) Date of publication of application: **04.06.1996**

(51) Int. Cl. C07D401/06

C07D215/08, C07D223/16, C07D223/28, C07D401/12, C07D401/12,  
C07D403/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D471/04, C07D471/04,  
C07D471/04, C07D495/04  
// A61K 31/435, A61K 31/435, A61K 31/47, A61K 31/47, A61K 31/47,  
A61K 31/47, A61K 31/55, A61K 31/55, A61K 31/55  
(C07D401/06, C07D213:82, C07D215:08), (C07D401/12, C07D207:416, C07D215:08),  
(C07D401/12, C07D213:82, C07D215:08), (C07D403/12, C07D207:416, C07D223:12),  
(C07D409/12, C07D215:08, C07D333:38), (C07D413/12, C07D215:08, C07D261:18)

(21) Application number: **06282203**

(22) Date of filing: 16.11.1994

(71) Applicant: **FUJISAWA PHARMACEUT CO  
LTD**

(72) Inventor: SETOI HIROYUKI  
OKAWA TAKEHIKO  
YOSHIMITSU TATSUYA  
HENMI KEIJI  
TANAKA HIROKAZU

**(54) BENZAMIDE COMPOUND**

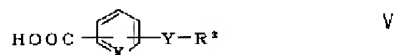
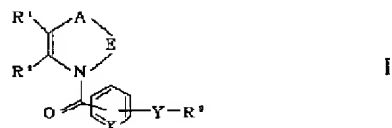
the presence of a condensation agent.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a benzamide compound shown by a specific formula, useful as a reagent having activities such as antagonistic activity against vasopressin, vasodilating action, antihypertensive action and inhibitory action on release of liver lipid.

**CONSTITUTION:** This compound is shown by formula I [R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with adjoining C form a (lower alkyl-substituted) benzene ring, pyridine ring or thiophene ring; R<sup>3</sup> is a (substituted) alkenyl, an aryl or a (substituted) heterocyclic ring; A is a group of formula II (R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each H or R<sup>4</sup> is H and R<sup>5</sup> is hydroxy or a lower alkylamine or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are bound to form oxo); E is a lower alkylene or phenylene; X is CH or N; Y is a single bond or a group of formula III [R is H, tolylbenzoyl or a (substituted) amino]} such as 4-[6-(2,3-dimethylbenzoylamino)nicotinoyl]5,6,7,8-tetrahydro 4H- thieno[3,2-b]azepine. For example, the compound is preferably obtained by reacting a compound of formula IV with a compound of formula V in



(57) (Abstract)

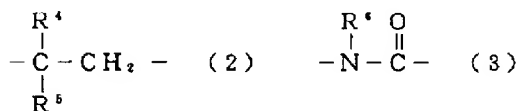
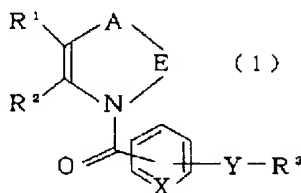
**Object**

To put forward a novel compound having vasopressin antagonism, useful as therapy and/or preventative agent for hypertension, cardiac failure, renal failure, edema or the like.

**Construction**

A compound represented by formula (1) and salts thereof

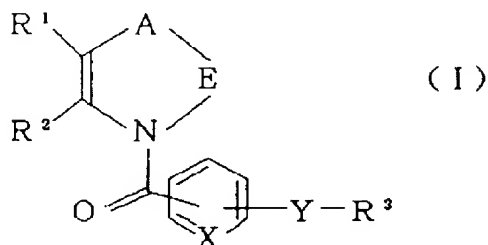
[wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with adjacent C atoms form benzene ring, pyridine ring or thiophene ring, R<sup>3</sup> is (i) lower alkenyl which may be substituted, (ii) aryl or (iii) heterocyclic group which may be substituted, A denotes formula (2) (wherein, (i) R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are H, (ii) R<sup>4</sup> is H and R<sup>5</sup> is -OH or lower alkylamino, or (iii) R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are oxo), E is lower alkylene or phenylene, X is CH or N, and Y is a single bond or formula (3) (wherein R<sup>6</sup> is H, tolyl benzoyl or the amino which may be substituted)].



**Patent Claim**

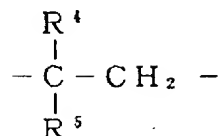
**Claim 1**

A benzamide compound represent by general formula (I) and salts thereof

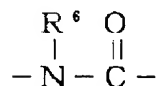


[wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with adjacent carbon atoms form benzene ring, pyridine ring or thiophene ring, and those rings may be substituted by lower alkyl, R<sup>3</sup> is (i) the lower alkenyl which may be substituted by the substituent selected from the group

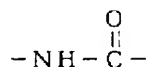
comprising cyano and aryl, (ii) aryl or (iii) the heterocyclic group which may be substituted by the substituent selected from the group comprising lower alkyl and aryl, A is



(wherein, (i) R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each hydrogens, (ii) R<sup>4</sup> is a hydrogen and R<sup>5</sup> is hydroxy or lower alkyl amino, or (iii) R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> link together to form oxo), E is lower alkylene or phenylene, X is CH or N, and Y is a single bond or



(wherein, R<sup>6</sup> is (i) hydrogen, (ii) tolyl benzoyl or (iii) the amino which may be substituted by lower alkyl or acyl). Wherein, when Y is a single bond or



then 1) R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with adjacent carbon atoms form pyridine ring or thiophene ring, and those rings may be substituted by lower alkyl, or

2) R<sup>3</sup> is a lower alkenyl which may be substituted by the substituent selected from the group comprising cyano and aryl or heterocyclic group substituted by the substituent selected from the group comprising lower alkyl and the aryl, or

3) E is a phenylene].

## Detailed Description of the Invention

(0001)

### Sphere of Application in Industry

This invention relates to a novel benzamide compound and salts thereof. More particularly, this invention relates to a novel benzamide compound and salts thereof useful as drug, having activities such as vasopressin antagonism, vasodilator action, antihypertensive action, action of inhibiting release of carbohydrate from liver, mesangial cell proliferation inhibitory action, diuresis action, platelet aggregation inhibitory action, oxytocin antagonism or the like.

(0002)

### Technology of the Prior Art

As compounds having vasopressin antagonism, for example compounds described in International Patent Application WO94/14796 and Kokai 6-172317 are known.

(0003)

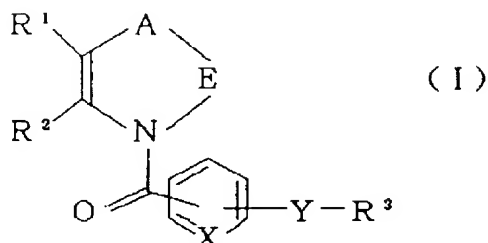
Object of the Invention

The object of this invention is to put forward a novel benzamide compound and salts thereof having the aforesaid activity and which is useful.

(0004)

The benzamide compound comprising the object of this invention is a novel compound and is represented by general formula (I)

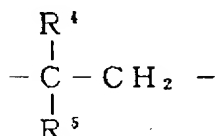
(0005)



(0006)

[wherein, R1 and R2 together with adjacent carbon atoms form benzene ring, pyridine ring or thiophene, and those rings may be substituted by lower alkyl, R3 is (i) lower alkenyl which may be substituted by substituent selected from the group comprising cyano and aryl, (ii) aryl or (iii) heterocyclic group which may be substituted by substituent selected from the group comprising lower alkyl and aryl, A is

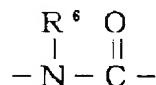
(0007)



(0008)

(wherein, (i) R4 and R5 are each hydrogens, (ii) R4 is hydrogen and R5 is hydroxy or lower alkyl amino, or (iii) R4 and R5 link together to form oxo), E is lower alkylene or phenylene, X is CH or N, and Y is a single bond or

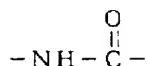
(0009)



(0010)

(wherein, R6 is (i) hydrogen, (ii) tolyl benzoyl or (iii) the amino which may be substituted by lower alkyl or acyl). Wherein, when Y is a single bond or

(0011)



(0012)

then 1) R1 and R2 form pyridine ring or thiophene ring together with adjacent nitrogen atom, and those rings may be substituted by lower alkyl, or

2) R3 is a lower alkenyl which may be substituted by the substituent selected from the group comprising cyano and aryl or heterocyclic group substituted by the substituent selected from the group comprising lower alkyl and the aryl, or

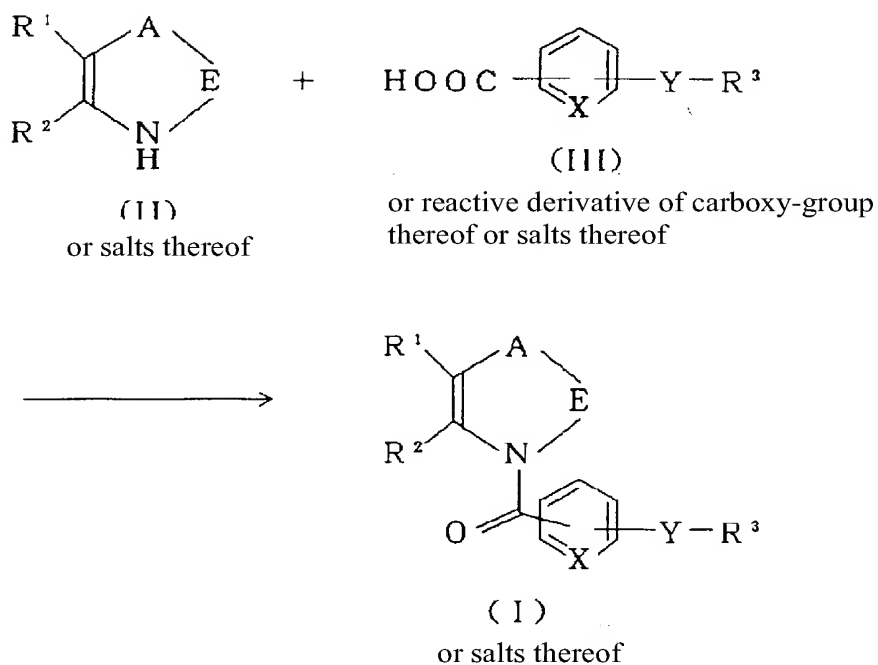
3) E is a phenylene].

(0013)

Target compound (I) or salts thereof can be produced by various processes represented by following reaction equations.

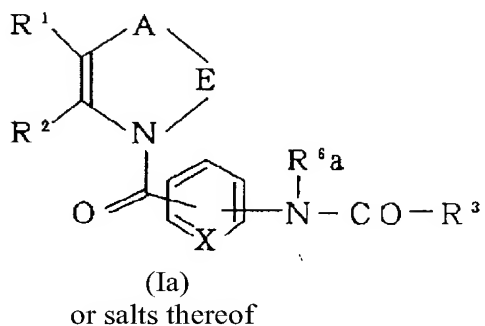
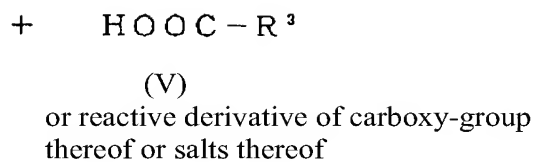
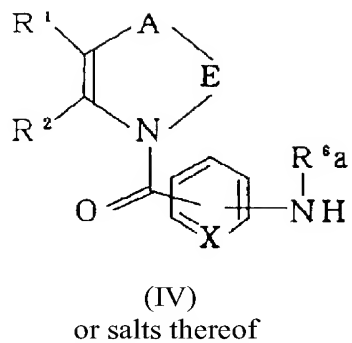
(0014)

**Process 1**



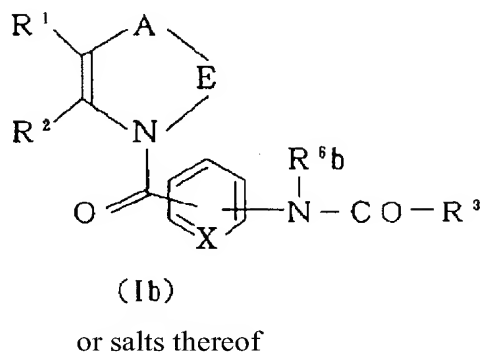
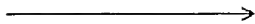
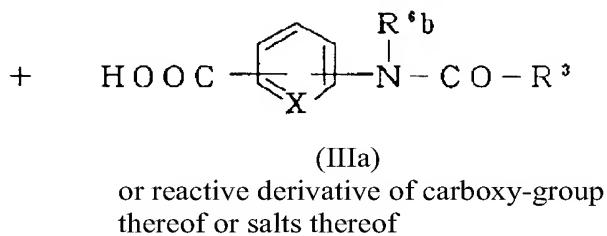
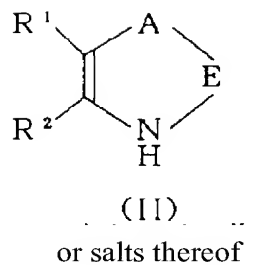
(0015)

Process 2



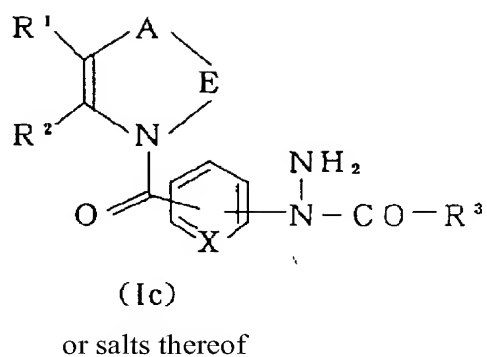
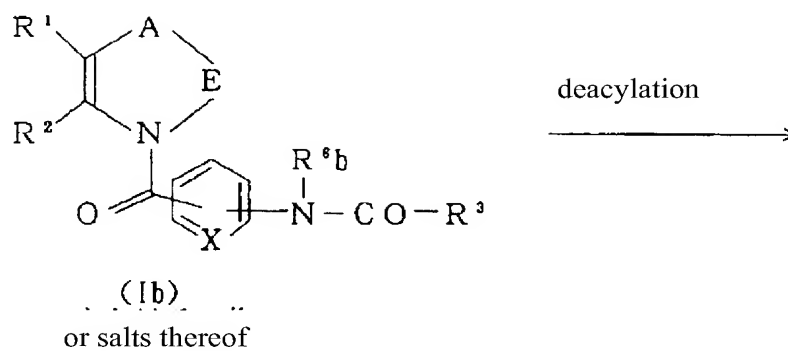
(0016)

Process 3



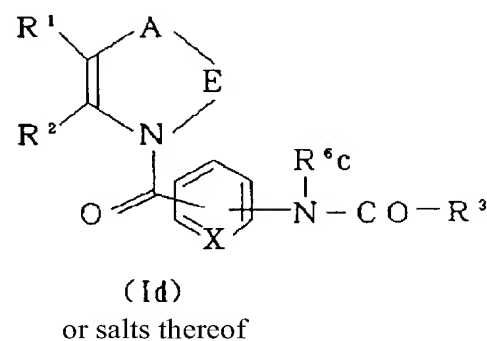
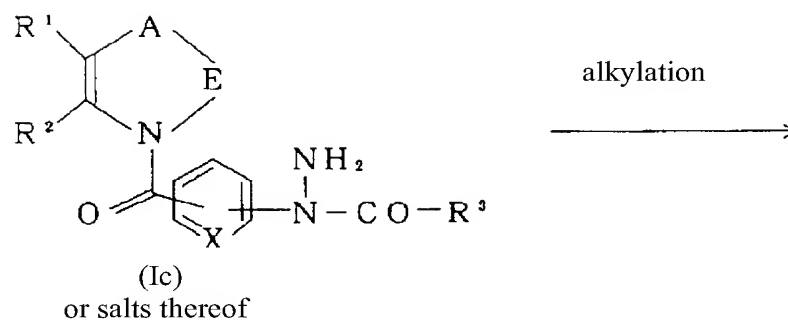
(0017)

Process 4



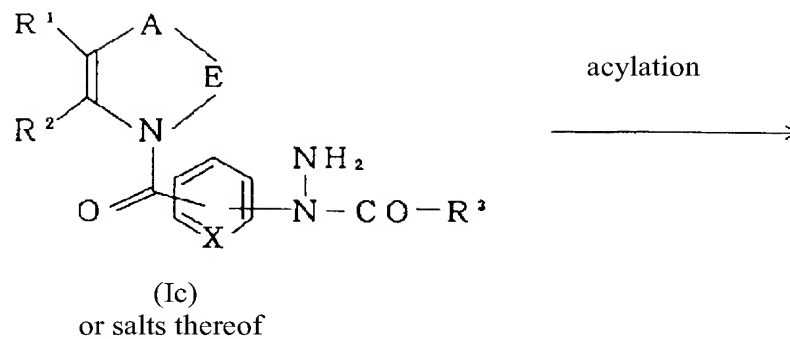
(0018)

Process 5



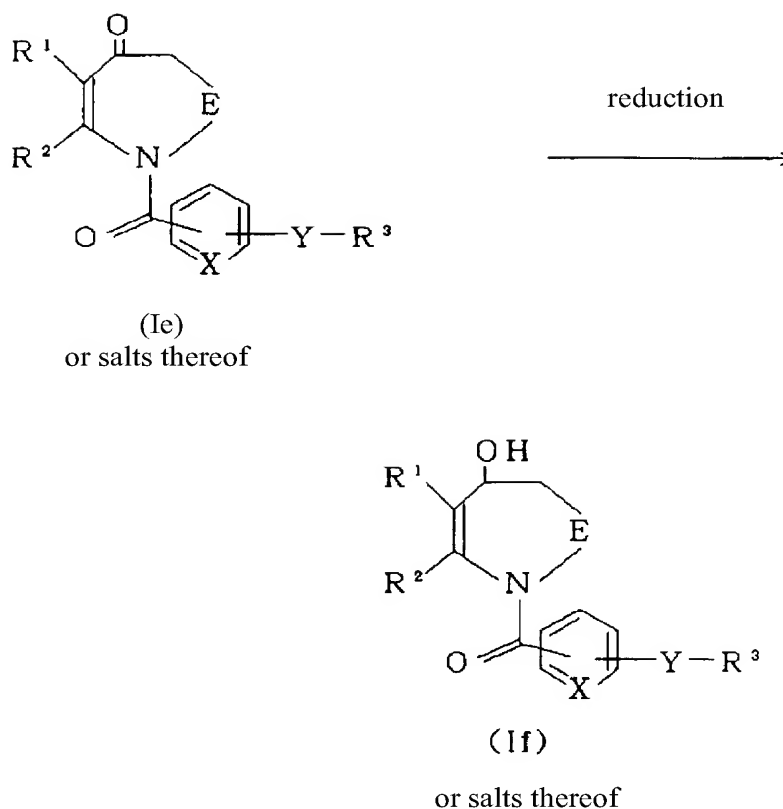
(0019)

Process 6



(0020)

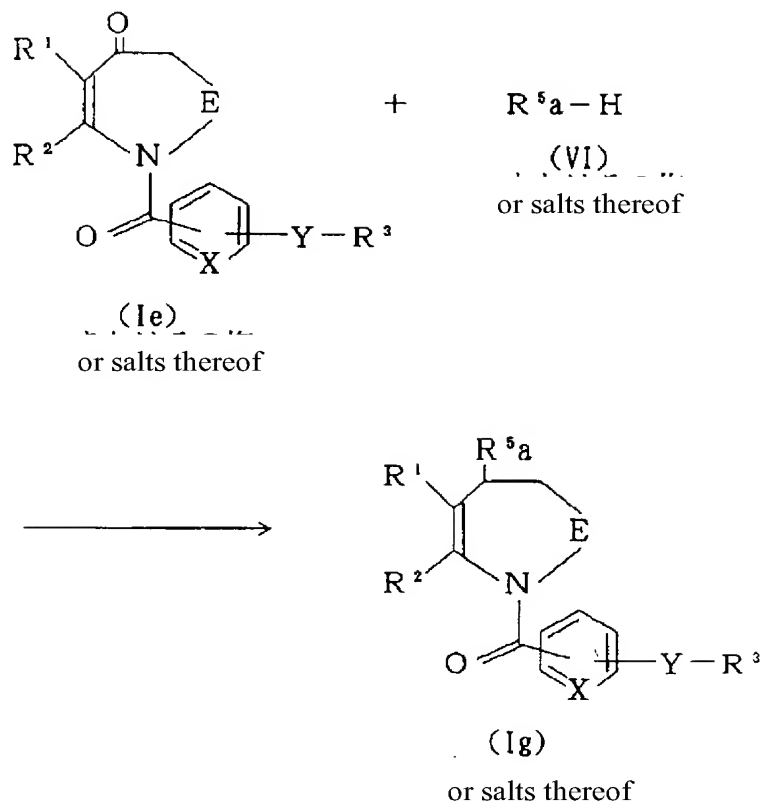
Process 7





(0021)

Process 8



(0022)

In the aforesaid reaction equations, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, E, X and Y have the same definition described above respectively. R<sup>6a</sup> is hydrogen or tolyl benzoyl, R<sup>6b</sup> is acylamino, R<sup>6c</sup> is lower alkyl amino, and R<sup>5a</sup> is lower alkyl amino.

(0023)

In the aforesaid and subsequent explanation of this specification, ideal examples of various kinds of definition including the range of this invention are described in greater details below. The term "lower" denotes group having 1-6 carbon atoms and preferably group having 1-4 carbon atoms unless otherwise particularly stated. Suitable "lower alkyl" and suitable lower alkyl moiety in the representations of "heterocyclic lower alkyl", "lower alkyl sulfonyl", "lower alkyl amino lower alkyl", "lower alkyl carbamoyl", "acyl lower alkyl", "lower alkyl amino" and "aryl lower alkyl" may be straight or branched chain form such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, hexyl or the like, and among them, 1-4C alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl or the like is preferred.

(0024)

As suitable "aryl" and suitable aryl moiety in the representation of "aryl sulfonyl", 6-10C aryl such as phenyl, naphthyl, lower alkyl substituted phenyl (for example tolyl, xylyl, mesityl, cumenyl, ditertiary butyl phenyl and the like) or the like is proposed. In particular phenyl, tolyl or xylyl is preferred.

(0025)

As ideal "halogen", fluorine, chlorine, bromine and iodine are proposed. In particular fluorine, chlorine is preferred.

(0026)

As ideal "lower alkyl amino", mono- or di- lower alkyl amino such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, tertiary butyl amino, isobutyl amino, pentyl amino, hexyl amino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutyl amino, diisopropylamino, dipentyl amino, dihexyl amino, N-methylethylamino or the like are proposed. Particularly preferable is methylamino, dimethylamino.

(0027)

As suitable "heterocyclic group" and suitable heterocyclic moiety in the representations of "heterocyclic lower alkyl" and "heterocyclic carbonyl", a group containing at least 1 heteroatom selected among nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom is good, and includes saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group. As preferred heterocyclic group, 3-6 membered unsaturated heteromonocyclic group containing 1-4 nitrogen atoms, for example pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl [for example, 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl and the like], tetrazolyl [for example, 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl and the like) or the like; 3-7 membered saturated heteromonocyclic group containing 1-4 nitrogen atoms [for example pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, homopiperazinyl and the like]; saturated heteropolycyclic group containing 1-4 nitrogen atoms such as quinuclidinyl or the like; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1-5 nitrogen atoms, for example N-containing heterocyclic group such as indolyl, isoindolyl, indoliziny, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, indazolyl, benzotriazolyl, tetrazopyridazinyl *sic: mis-spelt term?, translated as tetrazolopyridazinyl subsequently* (for example tetrazolo[1,5-b]pyridazine and the like) or the like; 3-6 membered unsaturated heteromonocyclic group containing one oxygen atom, for example pyranly, furyl and the like; 3-6 membered unsaturated heteromonocyclic group containing 1-2 sulfur atoms, for example thienyl and the like; 3-6 membered unsaturated

heteromonocyclic group containing 1-2 oxygen atoms and 1-3 nitrogen atoms, for example oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl [for example 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl and the like] or the like; 3-6 membered saturated heteromonocyclic group containing 1-2 oxygen atoms and 1-3 nitrogen atoms [for example morpholinyl and the like]; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1-2 oxygen atoms and 1-3 nitrogen atoms [for example benzofurazanyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl and the like]; 3-6 membered unsaturated heteromonocyclic group containing 1-2 sulfur atoms and 1-3 nitrogen atoms, for example thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl [for example 1, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl and the like] or the like; 3-6 membered saturated heteromonocyclic group containing 1-2 sulfur atoms and 1-3 nitrogen atoms [for example thiazolidinyl and the like]; unsaturated condensed heterocyclic group containing 1-2 sulfur atoms and 1-3 nitrogen atoms [for example benzothiazolyl, benzothiadiazolyl and the like]; unsaturated condensed heterocycle group containing 1-2 oxygen atoms [for example benzofuranyl, benzodioxolyl and the like] or the like may be proposed. The preferred examples among these are 5 or 6 membered unsaturated heteromonocyclic groups containing 1-2 heteroatoms selected from nitrogen atom, sulfur atom and oxygen atom, for example pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyranyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl are proposed, and more preferably pyrrolyl, pyridyl, furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl.

**(0028)**

Said "heterocyclic group" may be substituted by substituents (preferably 1-3 substituents) selected among the group comprising lower alkyl and aryl, for example N-methyl pyrrolyl, methylpyridyl, methyl thienyl, methyl isoxazolyl, N-phenyl pyrrolyl, N-tolyl pyrrolyl, phenyl pyridyl, phenyl thienyl, phenyl isoxazolyl, 5-methyl-3-phenyl isoxazolyl and the like may be proposed.

**(0029)**

As suitable "acyl" and suitable acyl moiety in the representation of "acylamino", carboxy, esterified carboxy, carbamoyl, lower alkyl carbamoyl, lower alkyl amino lower alkyl substituted carbamoyl, heterocyclic lower alkyl substituted carbamoyl, acyl lower alkyl substituted carbamoyl, lower alkyl amino substituted carbamoyl, heterocyclic group substituted carbamoyl, lower alkanoyl, aroyl, heterocyclic carbonyl, lower alkyl sulfonyl, aryl sulfonyl and the like may be proposed.

**(0030)**

As esterified carboxy, substituted or unsubstituted lower alkoxy carbonyl [for example methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, butoxy carbonyl, tertiary butoxy carbonyl, hexyloxy carbonyl, 2-(dimethylamino) ethoxy carbonyl, 2-iodoethoxy carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxy carbonyl and the like], substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl [for example phenoxy carbonyl, 4-nitrophenoxy carbonyl, 2-naphthyloxy carbonyl and the like], substituted or unsubstituted aryl lower alkoxy carbonyl [for example benzyloxy carbonyl, phenethyl oxy carbonyl, benzhydryl oxy carbonyl, 4-nitrobenzyl oxy carbonyl and the like] or the like are proposed, and in particularly lower alkoxy carbonyl is preferred.

**(0031)**

As lower alkyl carbamoyl, mono or dilower alkyl carbamoyl such as methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl, propyl carbamoyl, dimethyl carbamoyl, diethyl carbamoyl, N-methyl-N-ethyl carbamoyl or the like may be proposed.

**(0032)**

As lower alkyl amino lower alkyl substituted carbamoyl, mono or dilower alkyl amino lower alkyl substituted carbamoyl such as methylaminomethyl carbamoyl, dimethylaminomethyl carbamoyl, methylamino ethyl carbamoyl, dimethylaminoethyl carbamoyl, dimethylaminopropyl carbamoyl or the like is proposed. Among these, dimethylaminoethyl carbamoyl, dimethylaminopropyl carbamoyl are particularly preferred.

**(0033)**

As heterocyclic lower alkyl substituted carbamoyl, lower alkyl substituted carbamoyl substituted by piperazinyl, N-methyl piperazinyl, dimethylamino piperidyl, piperidyl, morpholinyl or the like is proposed. Among these, piperidyl ethyl carbamoyl, morpholinoethyl carbamoyl are particularly preferred.

**(0034)**

As acyl lower alkyl substituted carbamoyl, carboxy lower alkyl carbamoyl, esterificated carboxy lower alkyl carbamoyl, carbamoyl lower alkyl carbamoyl, lower alkyl carbamoyl lower alkyl carbamoyl, lower alkanoyl lower alkyl carbamoyl, aroyl lower alkyl carbamoyl, heterocyclic carbonyl lower alkyl carbamoyl, lower alkyl sulfonyl lower alkyl carbamoyl, aryl sulfonyl lower alkyl carbamoyl and the like are proposed, and carbamoyl lower alkyl carbamoyl is preferred, and carbamoyl methyl carbamoyl is in particularly preferred.

**(0035)**

As lower alkyl amino substituted carbamoyl, mono- or di- lower alkyl amino carbamoyl such as methylamino carbamoyl, dimethylamino carbamoyl, ethylamino carbamoyl, diethylamino carbamoyl or the like are proposed, and dimethylamino carbamoyl is particularly preferred.

**(0036)**

As heterocyclic group substituted carbamoyl, carbamoyl substituted by piperazinyl, N-methyl piperazinyl, dimethylamino piperidyl, pyrrolyl, pyridyl, piperidyl, morpholinyl or quinuclidinyl or the like is proposed. Among these, pyridyl carbamoyl, piperidyl carbamoyl, morpholinyl carbamoyl, quinuclidinyl carbamoyl are particularly preferred.

**(0037)**

As lower alkanoyl, substituted or unsubstituted formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, trifluoroacetyl or the like may be proposed, and among these, formyl, acetyl are particularly preferred. As aroyl, substituted or unsubstituted benzoyl, naphthoyl, toluoyl, xyloyl, ditertiary butyl benzoyl, tolyl benzoyl, aminobenzoyl, tolyl benzoylamino benzoyl or the like may be proposed.

**(0038)**

As heterocyclic moiety in the representation of "heterocyclic carbonyl", the groups exemplified in above may be proposed. For example piperazinyl carbonyl, N-methyl piperazinyl carbonyl, dimethylamino piperidyl carbonyl, pyrrolyl carbonyl, pyridyl carbonyl, piperidyl carbonyl, morpholinyl carbonyl, quinuclidinyl carbonyl and the like may be proposed. As lower alkyl sulfonyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propyl sulfonyl, butylsulfonyl or the like are proposed, and methylsulfonyl is particularly preferred. As aryl sulfonyl, substituted or unsubstituted phenylsulfonyl, tolylsulfonyl, dimethoxyphenyl sulfonyl or the like may be proposed, and phenylsulfonyl is particularly preferred.

**(0039)**

As ideal "lower alkenyl", straight or branched chain 2-6C alkenyl such as vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl or the like may be proposed. Among these, 2-4C alkenyl such as vinyl, 1-propenyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl or the like is particularly preferred. Said "lower alkenyl" may be substituted by substituent (preferably 1-3 substituents) selected from the group

comprising cyano and aryl, and for example (2-methylphenyl) vinyl, 1-cyano-2,2-diphenyl vinyl and the like may be proposed.

**(0040)**

As ideal "lower alkylene", straight or branched chain 1-4C alkylene such as methylene, ethylene, trimethylene or the like is proposed. Among these, 1-2C alkylene such as methylene, ethylene is particularly preferred.

**(0041)**

As ideal "carboxy protecting group", ordinarily used carboxy protecting group such as substituted or unsubstituted lower alkyl [for example methyl, ethyl, propyl, butyl, tertiary butyl, hexyl, 2-iodo ethyl, 2,2,2-trichloroethyl and the like], substituted or unsubstituted aryl [for example phenyl, naphthyl, 4-nitrophenyl and the like], substituted or unsubstituted aryl lower alkyl [for example benzyl, phenethyl, benzhydryl, 4-nitrobenzyl or the like] or the like is nominated.

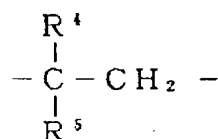
**(0042)**

Aryl represented by R<sub>3</sub> may be substituted by substituent (preferably 1-3 substituents) selected from the group comprising lower alkyl and aryl, and for example tolyl, xylyl, mesityl, cumenyl, tolyl phenyl and the like may be proposed.

**(0043)**

As preferred compound (I), R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together with adjacent carbon atoms form benzene ring, pyridine ring or thiophene, and those rings may be substituted by lower alkyl, R<sub>3</sub> is (i) the lower alkenyl which may be substituted by the substituent selected from the group comprising cyano and aryl, (ii) aryl or (iii) the heterocyclic group which may be substituted by the substituent selected from the group comprising lower alkyl and aryl (the said heterocyclic group is selected from pyrrolyl, pyridyl, furyl, thienyl, oxazolyl and isoxazolyl), A is

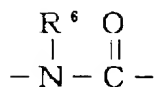
**(0044)**



**(0045)**

(wherein, (i) R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are each hydrogens, (ii) R<sub>4</sub> is a hydrogen and R<sub>5</sub> is hydroxy or lower alkyl amino, or (iii) R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> link together to form oxo), E is lower alkylene or phenylene, X is CH or N, and Y is a single bond or

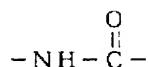
(0046)



(0047)

(wherein, R<sup>6</sup> is (i) hydrogen, (ii) tolyl benzoyl or (iii) the amino which may be substituted by lower alkyl or acyl (the said acyl is selected from lower alkoxy carbonyl, lower alkanoyl, aroyl, lower alkyl sulphonyl and aryl sulphonyl)). Wherein, when Y is a single bond or

(0048)



(0049)

then 1) R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> form pyridine ring or thiophene ring together with adjacent nitrogen atom, and those rings may be substituted by lower alkyl,

2) R<sub>3</sub> is a lower alkenyl which may be substituted by the substituent selected from the group comprising cyano and aryl or heterocyclic group substituted by the substituent selected from the group comprising lower alkyl and the aryl, or

3) E is a phenylene.

(0050)

The suitable pharmaceutically acceptable salt of target compound (I) is conventionally used non-toxic salt, and examples thereof include acid addition salt such as inorganic acid addition salt (for example hydrochloride, hydrobromide, sulfate, phosphate and the like), organic acid addition salt (for example formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate and the like), metallic salt such as alkaline metal salt (for example sodium salt, potassium salt or the like), alkaline earth metal salt (for example calcium salt, magnesium salt or the like) and the like.

(0051)

A process for the production of a target compound (I) is described below in greater detail.

### Process 1

Target compound (I) or salts thereof can be produced by reacting compound (II) or salts thereof with compound (III) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. The same salts as those exemplified in compound (I) may be nominated as suitable salts of compounds (I), (II) and (III) and reactive derivative of carboxy-group thereof.

**(0052)**

As suitable reactive derivative of carboxy-group of compound (III), acid halide, acid anhydride including intramolecular acid anhydride, intermolecular acid anhydride and mixed acid anhydride, active amide, active ester and the like may be proposed. As ideal example of said reactive derivative, acid chloride; acid azide; mixed acid anhydride with acid such as substituted phosphoric acid (for example dialkyl phosphoric acid, phenyl phosphoric acid, diphenyl phosphoric acid, dibenzyl phosphoric acid, phosphoric acid halide and the like), dialkyl phosphorous acid, sulphurous acid, thiosulfuric acid, sulphuric acid, sulfonic acid (for example methanesulfonic acid and the like), aliphatic carboxylic acid (for example acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, pentanoic acid, isopentanoic acid, 2-ethyl butyric acid, trichloroacetic acid and the like), aromatic carboxylic acid (for example benzoic acid and the like) or the like; symmetric acid anhydride; active amide with imidazole, 4-substituted imidazole, dimethylpyrazole, triazole or tetrazole; active ester (for example cyanomethyl ester, methoxymethyl ester, dimethyl imino methyl  $[(CH_3)_2N=CH-]$  ester, vinyl ester, propargyl ester, p-nitrophenyl ester, 2,4-dinitrophenyl ester, trichlorophenyl ester, pentachlorophenyl ester, mesyl phenyl ester, phenylazophenyl ester, phenyl thioester, p-nitrophenyl thioester, p-cresyl thioester, carboxymethyl thioester, pyranil ester, pyridyl ester, piperidyl ester, 8-quinolyl thioester or the like) or ester with N-hydroxy compound (for example N,N-dimethyl hydroxylamine, 1-hydroxy-2-(1H)-pyridone, N-hydroxy succinimide, 1-hydroxy-1H-benzotriazole or the like) and the like may be proposed. These reactive derivatives can be suitably selected corresponding to species of used compound (III).

**(0053)**

Reaction is carried out usually in the conventionally used solvent, for example water, alcohol (for example methanol, ethanol and the like), acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine or other arbitrary solvent which does not give bad influence to reaction. These conventionally used solvent may be used as mixture with water.

**(0054)**

In this reaction, when compound (III) is used in a form of free acid or in a form of salts thereof, reaction is preferably carried out in the presence of conventionally used condensing agent such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethyl carbodiimide, N-cyclohexyl-N'-(4-diethylamino cyclohexyl)



carbodiimide, N,N'-diethyl carbodiimide, N,N'-diisopropyl carbodiimide, N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, N,N'-carbonyl bis(2-methyl imidazole), pentamethylene ketene-N-cyclohexyl imine, diphenylketene-N-cyclohexyl imine, ethoxyacetylene, 1-alkoxy-1-chloroethylene, trialkyl phosphite, ethyl polyphosphate, isopropyl polyphosphate, phosphorus oxychloride (phosphoryl chloride), phosphorus trichloride, diphenyl phosphoryl azide, diphenyl chlorophosphate, diphenylphosphinic acid chloride, thionyl chloride, oxalyl chloride, alkyl haloformate (for example ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate and the like), triphenylphosphine, 2-ethyl-7-hydroxybenzoxazolium salt, 2-ethyl-5-(m-sulphophenyl) isoxazolium hydroxide inner salt, 1-(p-chlorobenzene sulphonyloxy)-6-chloro-1H-benzotriazole, so-called Vilsmeier reagent (prepared by reaction of N,N-dimethylformamide with thionyl chloride, phosgene, trichloromethyl chloroformate, phosphorus oxychloride or the like).

**(0055)**

The reaction can be also carried out in the presence of inorganic or organic base such as alkali metal bicarbonate, tri lower alkyl amine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, N-lower alkyl morpholine, N,N-dilower alkyl aniline (for example N, N-dimethylaniline and the like), N,N-di lower alkyl benzylamine or the like. The reaction temperature is not restricted in particular, and usually reaction is carried out while heating or cooling.

**(0056)**

**Process 2**

Target compound (Ia) or salts thereof can be produced by reacting compound (IV) or salts thereof with compound (V) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. The same salts as those exemplified in compound (I) may be nominated as suitable salts of compounds (Ia), (IV) and (V) and reactive derivative of carboxy-group thereof. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like). In this reaction, compound (Ia) wherein R6a is tolyl benzoyl and R3 is tolyl phenyl can be obtained using the compound (IV) wherein R6a is hydrogen and compound (V) wherein R3 is tolyl phenyl. In this case, 2 equivalents to excess amount of compound (V) may be used with respect to compound (IV).

**(0057)**

**Process 3**

Target compound (Ib) or salts thereof can be produced by reacting compound (II) or salts thereof with compound (IIIa) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. The same salts as those exemplified in compound (I) may be nominated as suitable salts of compounds (Ib), (II) and (IIIa) and reactive derivative of carboxy-group thereof. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0058)**

**Process 4**

Target compound (Ic) or salts thereof may be produced by subjecting compound (Ib) or salts thereof to deacylation reaction. As suitable salts of compounds (Ib) and (Ic), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. This reaction is carried out according to normal method such as hydrolysis or the like. Preferably hydrolysis is carried out in the presence a base or acid including Lewis acid. As suitable base, inorganic base and organic base such as alkali metal (for example lithium, sodium, potassium and the like), alkaline earth metal (for example magnesium, calcium and the like), hydroxide or carbonate or bicarbonate of these, trialkylamine (for example trimethylamine, triethylamine and the like), picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1, 8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or the like may be proposed. As suitable acid, organic acid (for example formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid and the like), inorganic acid (for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid and the like) and Lewis acid (for example boron tribromide and the like) and the like may be nominated. Reaction is usually carried out in the solvent such as water, alcohol (for example methanol, ethanol and the like), xylene, diethylene glycol monomethyl ether, methylene chloride, tetrahydrofuran, mixture thereof, or the other arbitrary solvent which does not have bad influence on reaction. Liquid base or acid is usable as solvent. The reaction temperature is not restricted in particular, and usually reaction is carried out while heating or cooling.

**(0059)**

**Process 5**

Target compound (Id) or salts thereof can be produced by reacting compound (Ic) or salts thereof with alkylating agent. As suitable salts of compounds (Ic) and (Id), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. As suitable alkylating agent, a lower alkyl halide (for example methyl iodide, ethyl iodide and the like), aliphatic ketone

(for example acetone, ethyl methyl ketone and the like), carboxaldehyde (for example formaldehyde, ethanal and the like), orthocarboxylate (for example triethyl orthoformate and the like) or combination of carbonyl compound with reducing agent including ones for chemical reduction and catalytic reduction (for example formic acid, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, palladium carbon and the like) may be proposed. When lower alkyl halide is used as alkylating agent, it is preferably carried out in the presence of a base such as alkali metal (for example sodium, potassium and the like) alkaline earth metal (for example magnesium, calcium and the like), hydride, hydroxide, carbonate or bicarbonate of these, tri lower alkyl amine, N,N-di lower alkyl aniline or the like. Reaction is usually carried out in conventionally used solvent which does not exert a harmful effect on reaction, for example water, dioxane, alcohol (for example methanol, ethanol and the like), acetonitrile, tetrahydrofuran, acetic acid, N,N-dimethylformamide or mixture thereof. Moreover, when the aforesaid alkylating agent or base is liquid form, it can be used as solvent. The reaction temperature is not restricted in particular, and reaction can be carried out while heating or cooling.

**(0060)**

**Process 6**

Target compound (Ib) or salts thereof can be produced by reacting compound (Ic) or salts thereof with acylating agent. As suitable salts of compounds (Ib) and (Ic), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. As acylating agent, organic acid represented by formula R8-OH (wherein R8 is acyl described with reference to examples above) or reactive derivative thereof may be proposed. As suitable reactive derivative of said organic acid, conventionally used one such as acid halide (for example acid chloride, acid bromide and the like), acid azide, acid anhydride, active amide, active ester or the like may be proposed. When free acid is used as acylating agent, acylation reaction is preferably carried out in the presence of conventionally used condensing agent such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide or the like. The reaction is carried out usually in the conventionally used solvent, for example water, acetone, dioxane, chloroform, methylene chloride, acetonitrile, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethylformamide, pyridine, other arbitrary organic solvent which does not give bad influence to reaction or a mixture thereof. Reaction is also preferred to be carried out in the presence of conventionally used base such as triethylamine, pyridine, sodium hydroxide or the like. The reaction temperature is not restricted in particular, and reaction can be carried out while heating or cooling.

**(0061)**

**Process 7**

Target compound (If) or salts thereof can be produced by reacting compound (Ie) or salts thereof with reducing agent. As suitable salts of compounds (Ie) and (If), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. As suitable reducing agent, alkali metal borohydride (for example sodium borohydride and the like) and the like may be proposed. The reaction is carried out usually in conventionally used solvent, for example alcohol (for example methanol, ethanol and the like), water or other arbitrary solvent which does not give bad influence to reaction or mixture thereof. The reaction temperature is not restricted in particular, and reaction can be carried out while heating or cooling.

**(0062)**

**Process 8**

Target compound (Ig) or salts thereof can be produced by reacting compound (Ie) or salts thereof with compound (VI) or salts thereof, and then subjecting to reductive reaction. As suitable salts of compound (VI), the acid addition salt exemplified in compound (I) may be proposed. As suitable salts of compounds (Ie) and (Ig), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. Reaction of compound (Ie) or salts thereof and compound (VI) or salts thereof is performed in the absence of solvent or in the suitable solvent in the presence or absence of dehydrating agent. As dehydrating agent, it is possible to use desiccant used for dehydration of ordinary solvent such as molecular sieve, mineral acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid, boron trifluoride or the like, organic acid such as p-toluenesulfonic acid or the like, or mixture thereof. Reaction is carried out usually in conventionally used solvent which does not exert a harmful effect on reaction, for example alcohol (for example methanol, ethanol, isopropanol and the like), benzene, toluene, xylene, dichloromethane, dichloroethane, chloroform, carbon tetrachloride, N,N-dimethylformamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone or mixture thereof. The reaction temperature is not restricted in particular, and reaction is carried out usually at room temperature or while heating. The quantity of compound (VI) used is not restricted in particular and usually, equimolar to large excess of compound (VI) may be used with respect to compound (Ie). As the quantity of dehydrating agent used, large excess may be used in case of desiccant, and catalytic quantity may be used in case of acid.

**(0063)**

As for subsequent reductive reaction, various kinds of processes such as catalytic reduction, chemical reduction and the like can be applied. As suitable catalyst used in

catalytic reduction, for example palladium, palladium black, palladium carbon, platinum, platinum oxide, copper chromite, Raney nickel and the like may be proposed. Usually this reductive reaction is carried out in conventionally used solvent which does not exert a harmful effect on reaction, for example water, acetic acid, alcohol (for example methanol, ethanol, isopropanol and the like), hexane, cyclohexane, diethylene glycol dimethylether, dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether, ethyl acetate, methyl acetate, N,N-dimethylformamide or mixture thereof. The reaction temperature is not restricted in particular, and usually reaction is carried out while heating or cooling.

**(0064)**

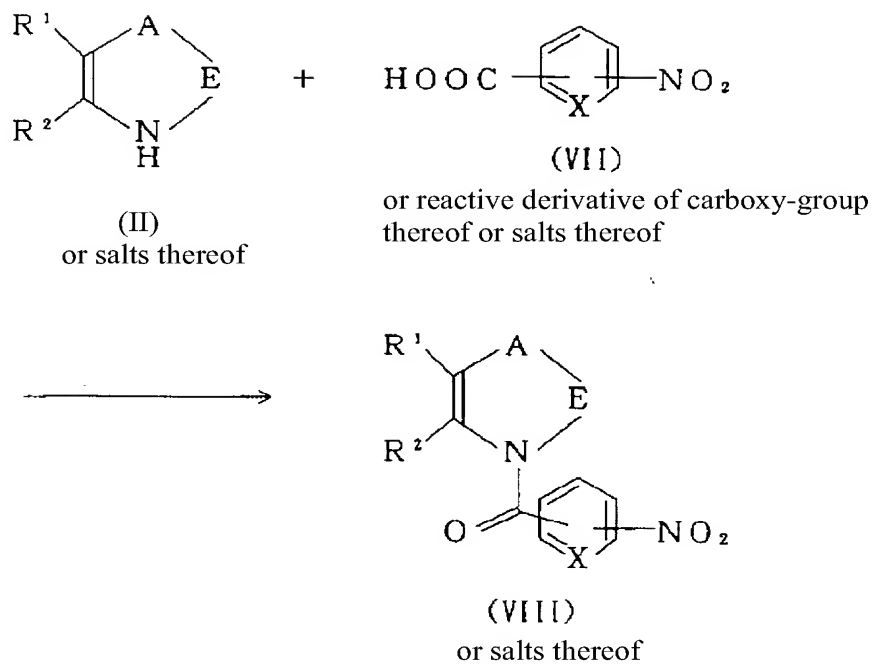
As the suitable reducing agent used in chemical reduction, for example hydride reducing agent such as lithium aluminium hydride, sodium borohydride, diborane and the like may be proposed. Usually this reductive reaction is carried out in conventionally used solvent which does not exert a harmful effect on reaction, for example water, alcohol (for example methanol, ethanol, isopropanol and the like), tetrahydrofuran, diethyl ether, diglyme, dimethylformamide or mixture thereof. The reaction temperature is not restricted in particular, and usually carried out while heating or cooling. Preferably reduction method using hydride reducing agent is applied. Moreover, by reacting compound (Ig) wherein R5a is mono lower alkyl amino with alkylating agent, compound (Ig) wherein R5a is di lower alkyl amino can be produced. This alkylation reaction can be carried out in substantially the same way as process 5 and accordingly, explanation in process 5 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0065)**

Starting compound (IV), (IIIa) and compound (IIIb) wherein Y in compound (III) is -NH-CO- or salts thereof can be prepared using the following various processes.

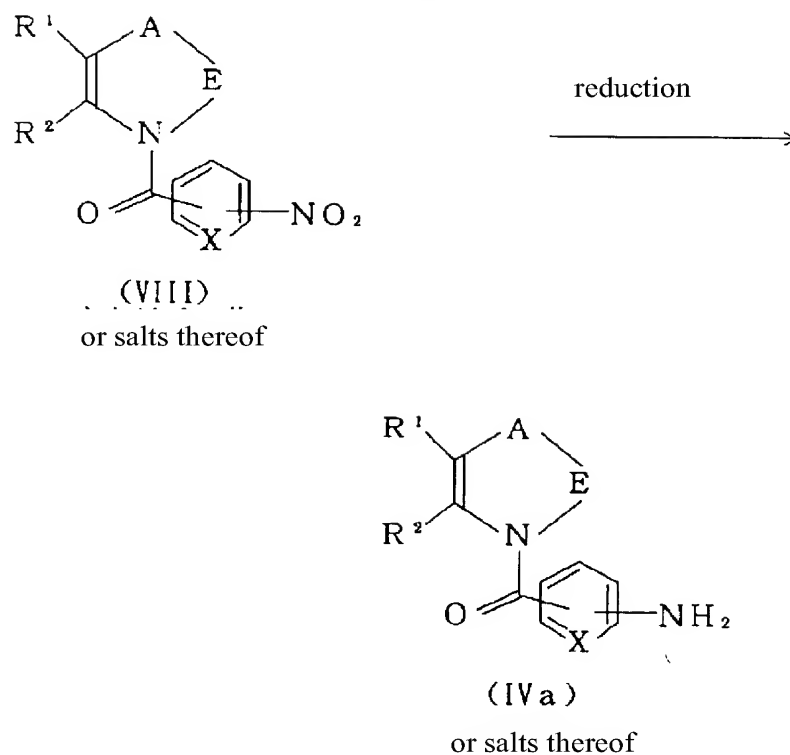
(0066)

Process A



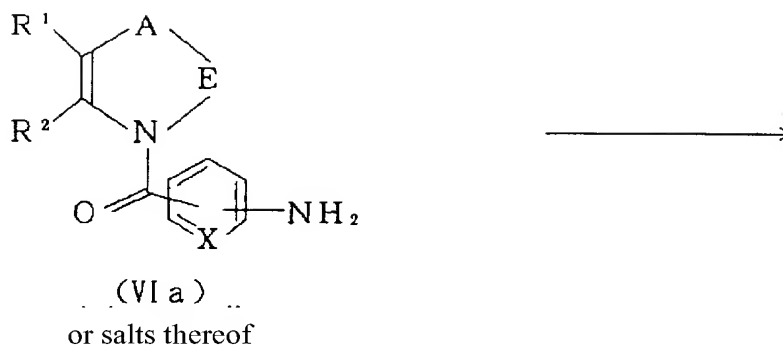
(0067)

Process B



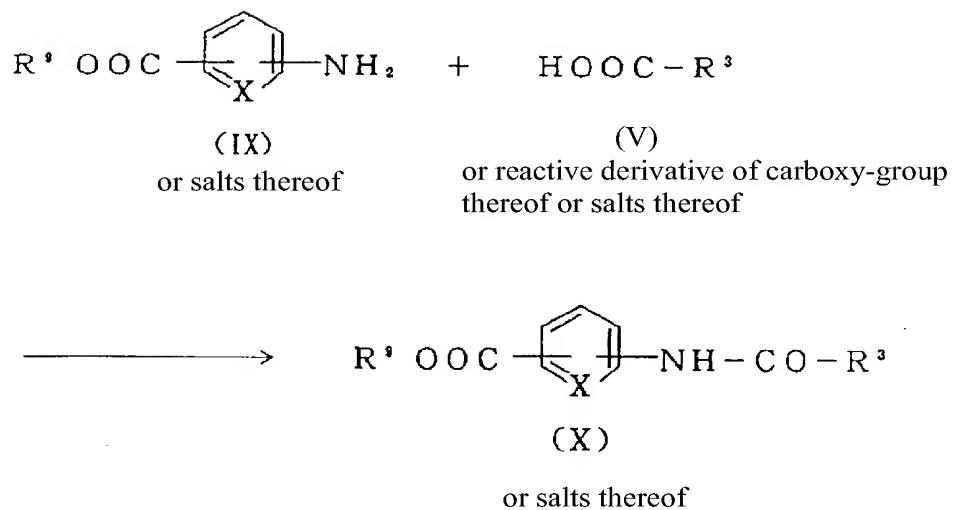
(0068)

Process C



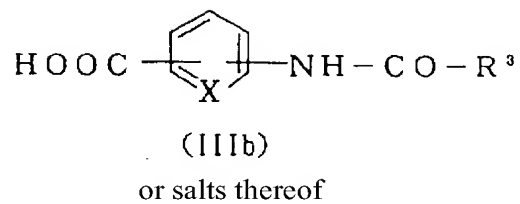
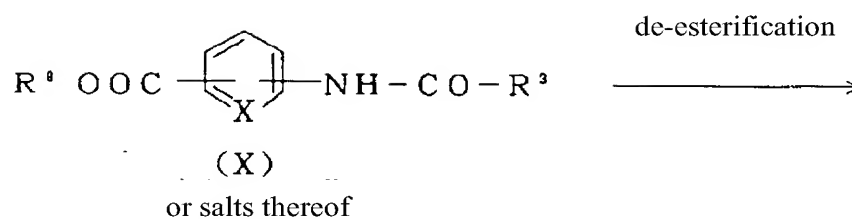
(0069)

Process D



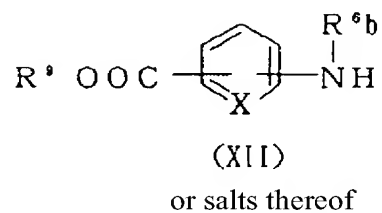
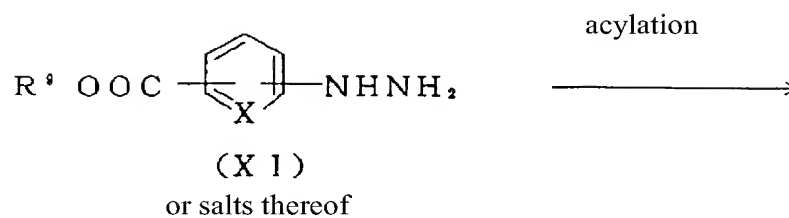
(0070)

Process E



(0071)

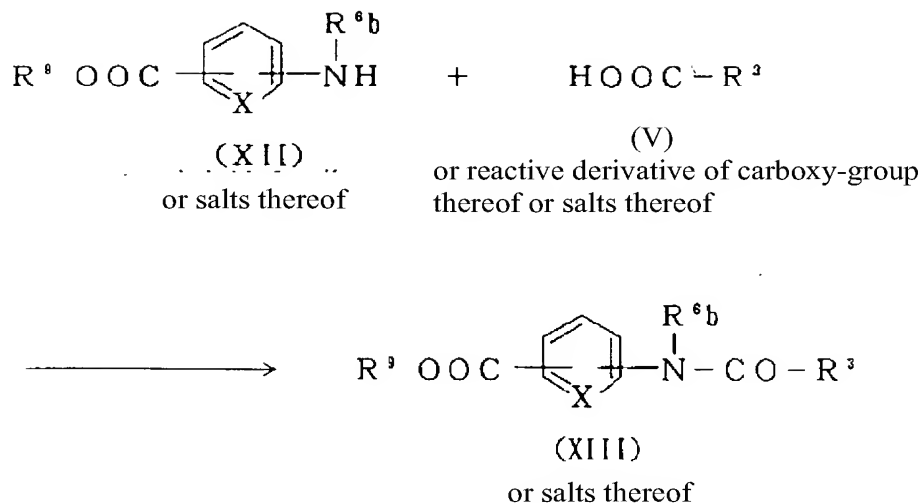
Process F





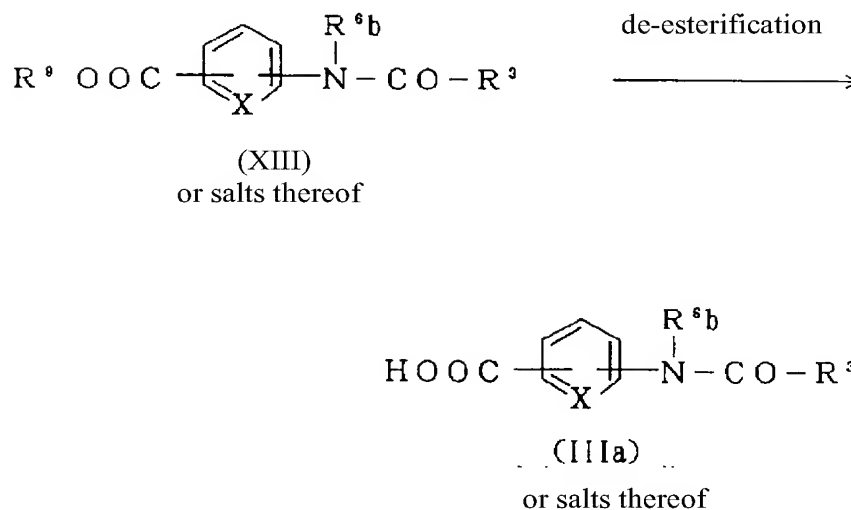
(0072)

Process G



(0073)

Process H



(0074)

Wherein in the aforesaid reaction formulae, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, E, X and R<sup>6b</sup> are the same as aforesaid respective definition, and R<sup>6d</sup> is tolyl benzoyl and R<sup>9</sup> is carboxy protecting group. Preparation method of the said starting compound is described below in greater detail.

(0075)

**Process A**

Compound (VIII) or salts thereof can be produced by reacting compound (II) or salts thereof with compound (VII) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. The same salts as those exemplified in compound (I) may be nominated as suitable salts of compounds (II), (VIII) and (VII) and reactive derivative of carboxy-group thereof. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

(0076)

**Process B**

Compound (IVa) wherein R<sub>6a</sub> is hydrogen in compound (IV) or salts thereof can be produced by subjecting compound (VIII) or salts thereof to reduction. As suitable salts of compounds (IVa) and (VIII), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. Reduction includes chemical reduction and catalytic reduction, and it is carried out in accordance with normal methods. The reducing agent suitable to be used in chemical reduction comprises metal (for example tin, zinc, iron and the like), combination of such metal and/or metal compound (for example chlorochromate, chromium acetate and the like) with organic acid or inorganic acid (for example formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid and the like), combination of such aforesaid metal and/or metal compound with base (for example ammonia, ammonium chloride, sodium hydroxide and the like), metal hydride compound such as aluminium hydride compound (for example lithium aluminium hydride, sodium aluminum hydride, aluminium hydride, lithium trimethoxy aluminium hydride, tri-t-butoxy aluminum hydride and the like), boron hydride compound (for example sodium borohydride, lithium borohydride, sodium cyanoborohydride, tetramethylammonium borohydride, borane, diborane and the like) or the like, phosphorus compound (for example phosphorus trichloride, phosphorus tribromide, triphenylphosphine, triethylphosphine and the like) or the like.

(0077)

The suitable catalyst to be used in catalytic reduction is conventionally used one such as platinum catalyst (for example platinum plate, spongy platinum, platinum black, colloidal platinum, platinum oxide, platinum wire and the like), palladium catalyst (for example

spongy palladium, palladium black, palladium oxide, palladium carbon, colloidal palladium, palladium / barium sulfate, palladium / barium carbonate and the like), nickel catalyst (for example reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel and the like), cobalt catalyst (for example reduced cobalt, Raney cobalt and the like), iron catalyst (for example reduced iron, Raney iron and the like), copper catalysis (for example reduced copper, Raney copper, Ullmann copper and the like) or the like. Reduction is carried out usually in solvent. As the suitable solvent to be used, water, alcohol (for example methanol, ethanol, propanol and the like), acetonitrile, other conventionally used organic solvent such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran or the like or a mixture thereof may be nominated. The reaction temperature is not restricted in particular, and preferably reaction is carried out while heating or cooling.

**(0078)**

**Process C**

Compound (IVb) wherein R6a is tolyl benzoyl in compound (IV) or salts thereof can be produced by reacting compound (IVa) or salts thereof with tolyl benzoic acid or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. As suitable salts of compounds (IVa) and (IVb), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. As suitable salt of tolyl benzoic acid and reactive derivative of carboxy-group thereof, alkali metal salt or alkaline earth metal salt exemplified in compound (I) may be nominated. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0079)**

**Process D**

Compound (X) or salts thereof can be produced by reacting compound (IX) or salts thereof with compound (V) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. As suitable salts of compounds (IX) and (X), inorganic acid addition salt or organic acid addition salt exemplified in compound (I) may be proposed. The same salts as those exemplified in compound (I) may be nominated as suitable salts of compound (V) and reactive derivative of carboxy-group thereof. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0080)**

### Process E

Compound (IIIb) or salts thereof can be produced by subjecting compound (X) or salts thereof to deesterification. As suitable salt of compound (X), inorganic acid addition salt or organic acid addition salt exemplified in compound (I) may be proposed. As suitable salt of compound (IIIb), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. The reaction is carried out according to normal method such as hydrolysis, reduction or the like. Hydrolysis is preferably carried out in the presence of base or acid including Lewis acid. As suitable base, inorganic base and organic base such as alkali metal (for example lithium, sodium, potassium and the like), alkaline earth metal (for example magnesium, calcium and the like), hydroxide, carbonate or bicarbonate of these, trialkylamine (for example trimethylamine, triethylamine and the like), picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene or the like may be proposed. As suitable acid, organic acid (for example formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid and the like), inorganic acid (for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid and the like) and Lewis acid (for example boron tribromide and the like) may be nominated. Reaction is carried out usually in the solvent such as water, alcohol (for example methanol, ethanol and the like), xylene, diethylene glycol monomethyl ether, methylene chloride, tetrahydrofuran, mixture thereof or the like or in other arbitrary solvent which does not have bad influence on reaction. Base or acid in liquid form can be used as solvent. The reaction temperature is not restricted in particular, however, reaction is usually carried out with warming or cooling.

### (0081)

Reduction can be preferably applied for elimination of ester moiety such as 4-nitrobenzyl, 2-iodo ethyl, 2,2,2-trichloroethyl or the like. As the reduction method which can be applied for the said elimination reaction, chemical reduction and catalytic reduction may be proposed. The suitable reducing agent to be used in chemical reduction is metal (for example tin, zinc, iron and the like) or metal compound (for example chlorochromate, chromium acetate and the like) in a combination with organic acid or inorganic acid (for example formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid and the like). The suitable catalyst to be used in catalytic reduction is conventionally used one such as platinum catalyst (for example platinum plate, spongy platinum, platinum black, platinum colloid, platinum oxide, platinum line and the like), palladium catalyst (for example spongy palladium, palladium black, palladium oxide, palladium carbon, palladium colloid, palladium / barium sulfate, palladium / barium carbonate and the like), nickel catalyst (for example reduced nickel,

nickel oxide, Raney nickel and the like), cobalt catalyst (for example reduced cobalt, Raney cobalt and the like), iron catalyst (for example reduced iron, Raney iron and the like), copper catalyst (for example reduced copper, Raney copper, Ullmann copper and the like) or the like. Reduction is carried out usually in the conventionally used solvent which does not exert a harmful effect on reaction such as water, alcohol (for example methanol, ethanol, propanol and the like), N,N-dimethylformamide, mixture thereof or the like. Moreover, when the acid used in the aforesaid chemical reduction is liquid form, it can be used as solvent. Moreover as the solvent suitable used in catalytic reduction, the aforesaid solvent or other conventionally used solvent such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran or the like, or mixtures thereof may be proposed. The reaction temperature of this reduction is not restricted in particular, however, reaction is usually carried out with warming or cooling.

**(0082)**

**Process F**

Compound (XII) or salts thereof can be produced by subjecting compound (XI) or salts thereof to acylation reaction. As suitable salts of compounds (XI) and (XII), inorganic acid addition salt or organic acid addition salt exemplified in compound (I) may be proposed. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 6 and accordingly, explanation in process 6 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0083)**

**Process G**

Compound (XIII) or salts thereof can be produced by reacting compound (XII) or salts thereof with compound (V) or reactive derivative of carboxy-group thereof or salt thereof. As suitable salt of compound (XII), inorganic acid addition salt or organic acid addition salt exemplified in compound (I) may be proposed. The same salts as those exemplified in compound (I) is nominated as suitable salt of compound (XIII) and (V), and reactive derivative of carboxy-group thereof. This reaction can be carried out in substantially the same way as process 1 and accordingly, explanation in process 1 may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0084)**

**Process H**

Compound (IIIa) or salts thereof can be produced by subjecting compound (XIII) or salts thereof to deesterification. As suitable salt of compound (IIIa) and (XIII), the same salts as those exemplified in compound (I) may be proposed. This reaction can be carried out in substantially the same way as process E and accordingly, explanation in process E may be referred to for reaction system and reaction condition of this reaction (for example solvent, the reaction temperature and the like).

**(0085)**

Compound obtained by the aforesaid various processes can be purified by normal methods, for example pulverization, recrystallization, column chromatography, reprecipitation and the like, and in accordance with requirements, it can be converted to desired salt by normal method. Stereoisomers of compound (I) and other compounds, such as geometric isomers and optical isomers due to asymmetric carbon and double bond, or the like, may exist but such isomers and mixtures thereof are all included in the range of this invention.

**(0086)**

Target compound (I) and pharmacologically acceptable salts thereof have activity such as vasopressin antagonism, vasodilator action, antihypertensive action, action of inhibiting release of carbohydrate from liver, mesangial cell proliferation inhibitory action, diuresis action, platelet aggregation inhibitory action, oxytocin antagonism or the like, and is useful as therapy and/or preventive agent for hypertension, cardiac failure, renal failure, edema, ascites, inappropriate vasopressin secretion syndrome, liver cirrhosis, hyponatremia, hypokalemia, diabetes mellitus, circulatory failure, oxytocin associated disease (for example premature delivery, dysmenorrhea, endometritis and the like) or the like in a human and animal. Pharmacology data of compound (I) is shown below in order to illustrate usefulness of target compound (I).

**(0087)**

**Test 1**

**Vasopressin 1 (V1) receptor binding test**

**(i) Test process**

Liver of rat is shredded, and it is homogenised in 10 times its volume of ice cooled 250 mM sucrose buffer containing 25 mM Tris-HCl (pH7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub> and 0.1 mM phenylmethyl sulphonyl fluoride (PMSF). Homogenate is centrifuged and separated at 1000 x g for ten minutes. Supernatant fraction is separated, and it is centrifuged and separated at 45000 x g for 30 minutes. Remaining pellet is suspended in 10 times its

volume of ice cooled 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer (containing 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 % bovine serum albumin and 0.1 mM PMSF), and it is centrifuged and separated again at 45000 x g for 30 minutes. The last pellet is resuspended in 100 mM Tris-HCl buffer. The obtained membrane sample is used for binding test promptly.

**(0088)**

Competitive assay is carried out using 0.5 nM <sup>3</sup>H-vasopressin ([phenylalanyl-3,4,5-<sup>3</sup>H]-vasopressin; 40-87 Ci/mmol; New England Nuclear) in 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer in equilibrium state (25°C for 60 minutes). Non-specific binding is measured using 1 µM [d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Tyr<sup>2</sup>(Me), Arg<sup>8</sup>] vasopressin (Peptide Institute, Japan). After incubation, reaction is terminated by the addition of 5 ml of ice cooled 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer, and filtration is carried out promptly by passing through Whatman glass filter (GF/C). Filter is washed two times with the same buffer (5 ml). Glass filter is mixed with liquid scintillation cocktail, and the radioactivity is measured in liquid scintillation counter (Tri-Carb 4530, Packard). Competitive activity of the test compound is expressed by IC<sub>50</sub> value.

(ii) Test result

**(0089)**

**Table 1**

Test compound (Example No.)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	2.2 x 10 <sup>-8</sup>

**(0090)**

**Test 2**

Vasopressin 2 (V2) receptor bond test

(i) Test process

Medullary papilla of kidney of male rat is shredded and homogenised in 10 times the volume of ice cooled 250 mM sucrose buffer containing 25 mM Tris-HCl (pH7.4), 5 mM MgCl<sub>2</sub> and 0.1 mM phenylmethyl sulphonyl fluoride (PMSF). Homogenate is centrifuged and separated at 500 x g for five minutes. Supernatant fraction is separated and recovered, and is centrifuged and separated at 45000 x g for 30 minutes. Remaining pellet is resuspended in 10 times the volume of ice cooled 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer (containing 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 % bovine serum albumin and 0.1 mM PMSF), and it is centrifuged and separated at 45000 x g once again for 30 minutes. The last pellet is

resuspended in 100 mM Tris-HCl buffer. The obtained membrane sample is used for binding test promptly.

**(0091)**

Competitive assay is carried out using 0.5 nM<sup>3</sup>H-vasopressin ([phenylalanyl-3,4,5-<sup>3</sup>H]-vasopressin; 40-87 Ci/mmol; New England Nuclear) in 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer in equilibrium state (20°C for 60 minutes). Non-specific binding is measured using 1 μM [d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, D-Ile<sup>2</sup>, Ile<sup>4</sup>, Arg<sup>8</sup>] vasopressin (Peninsula Laboratory USA). After incubation, reaction is terminated by the addition of 5 ml of ice cooled 100 mM Tris-HCl (pH7.4) buffer, and filtration is carried out promptly by passing through Whatman glass filter (GF/C). Filter is washed two times with the same buffer (5 ml). Glass filter is mixed with liquid scintillation cocktail, and the radioactivity is measured in liquid scintillation counter (Tri-Carb 4530, Packard). Competitive activity of the test compound is expressed by IC<sub>50</sub> value.

(ii) Test result

**(0092)**

**Table 2**

Test compound (Example No.)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	4.9 x 10 <sup>-8</sup>

**(0093)**

The compounds of this invention (I) can be used in the form of a drug preparation for therapy. Said drug preparation contains any of the said compounds as active ingredient in a form of mixture of pharmacologically acceptable solid, semisolid or liquid organic or inorganic excipient suitable for oral administration, parenteral administration or external use (local application). As drug preparation, encapsulated formulation, tablet, sugar-coated tablet, granule, suppository, liquid agent, lotion agent, suspension, emulsion, ointment, gel agent or the like may be proposed. In accordance with requirement, it is possible to formulate adjuvant, supporting substance, stabilizer, wetting agent or emulsifier, buffer agent, or other conventional additive in these preparations.

**(0094)**

Dose of compound (I) differs by age and symptom of patient, however, about 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg and 1000 mg as average per dose of



compound (I) will be effective in therapy of the aforesaid various diseases. Generally administration may be carried out in an amount between 0.1 mg/individual and about 1000 mg/individual per day.

(0095)

The following Production Examples, Reference Example and Examples are shown in order to explain this invention.

(0096)

**Production Example 1**

To 2-(5-nitro) furancarboxylic acid (785mg) dissolved in dichloromethane (20 ml) were added oxalyl chloride (0.523 ml) and several drops of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at room temperature for two hours. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the thereby obtained oily substance was added to dichloromethane (20 ml) solution of mixture of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (799 mg) and triethylamine (0.836 ml). The mixture was stirred at room temperature for two hours, and the solution was washed with dilute hydrochloric acid and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the thereby obtained oily substance was purified by silica gel column chromatography (eluate; n-hexane : ethyl acetate = 4 : 1), and 1-[2-(5-nitro) furoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (1.25 g) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06 (2H, tt, J = 6, 6 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.21-7.29 (2H, m).

(0097)

**Production Example 2**

The mixture wherein methyl 6-aminonicotinate•hydrochloride (450 mg) and 2,3-dimethylbenzoyl chloride (402 mg) were added to 10 ml pyridine was stirred overnight at room temperature. Pyridine was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was dissolved in chloroform. This chloroform solution was washed with water and aqueous sodium chloride and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was treated by silica gel column chromatography (eluate; chloroform), and methyl 6-(2,3-dimethylbenzoylamino)nicotinate (391 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.30 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.5, 2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2 Hz), 9.19 (1H, br s).

**(0098)**

**Production Example 3**

Triethylamine (2.80 ml) and di-*t*-butyl dicarbonate (2.19 g) were added to methyl 4-hydrazinobenzoate hydrochloride (815 mg) dissolved in dichloromethane (60 ml), and the mixture was stirred overnight at room temperature. This solution was washed sequentially with dilute hydrochloric acid, sodium bicarbonate aqueous solution and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform) and methyl 4-(2-*t*-butoxycarbonyl)hydrazinobenzoate (836 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (9H, s), 3.87 (3H, s), 6.01 (1H, br), 6.43 (1H, br), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz).

**(0099)**

**Production Example 4**

Triethylamine (0.27 ml) and 2,3-dimethylbenzoyl chloride (321 mg) were added to dichloromethane (15 ml) solution of methyl 4-(2-*t*-butoxycarbonyl)hydrazinobenzoate (416 mg) obtained in Production Example 3, and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. This solution was washed sequentially with dilute hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; *n*-hexane : ethyl acetate = 5 : 1) and methyl 4-[2-*t*-butoxycarbonyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoate (571 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.43 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-7.30 (5H, m), 7.82-8.01 (3H, m).

**(0100)**

**Production Example 5**

Triethylamine (1.68 ml) and acetic anhydride (0.57 ml) were added to methyl 4-hydrazinobenzoate hydrochloride (1.02 g) dissolved in dichloromethane (20 ml). After stirring overnight at room temperature, the mixture was washed with water and aqueous sodium chloride, and the organic layer was dried with magnesium sulfate. The solvent was

eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was solidified with diethyl ether, and methyl 4-(2-acetyl)hydrazinobenzoate (516 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.90 (2H, br), 2.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.5 Hz).

(0101)

**Production Example 6**

Mixture of methyl 4-(2-acetyl)hydrazinobenzoate (500 mg) obtained in Production Example 5 and 2,3-dimethylbenzoyl chloride (445 mg) added to 10 ml pyridine was heated at 100° C for five hours, and the solvent was eliminated by distillation under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (20 ml) and was washed with dilute hydrochloric acid and aqueous sodium chloride. This solution was dried with magnesium sulfate, and the solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and an oily substance was obtained. This oily substance was purified by silica gel column chromatography (eluate; 1 % methanol-containing chloroform), and methyl 4-[2-acetyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoate (610 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, s).

(0102)

**Production Example 7**

Pyridine (893 mg) was added to dichloromethane (10 ml) solution of 5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine (346 mg) and p-nitrobenzoyl chloride (462 mg) at 0° C. The obtained solution was held at room temperature for two hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and diluted with ethyl acetate and water. Organic extract layer was washed with 1N hydrochloric acid and aqueous sodium chloride. Combined extract was dried with magnesium sulfate and concentrated. By refining the residue by silica gel column chromatography (eluate; ethyl acetate : n-hexane = 1 : 4), 4-(4-nitrobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine (607 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.68-1.95 (2H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.58-4.17 (2H, br s), 6.14 (1H, d, J = 6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8 Hz).

(0103)

**Production Example 8**

The following compounds were obtained in the same way as in Production Example 7.

1) 2,3-dimethyl-8-(4-nitrobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-8H-thieno[2,3-b]azepin-4-one.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.06-2.27 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.71-2.87 (2H, m), 4.02 (2H, br t, J = 6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8 Hz).

**(0104)**

2) 9-(4-nitrobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrido[2,3-b]azepine.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.69-2.13 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.58-4.45 (2H, br s), 7.04 (1H, dd, J = 5, 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 8.02 (2H, d, J = 9 Hz).

**(0105)**

3) 5-(4-nitrobenzoyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.82-3.13 (2H, m), 3.47-3.76 (2H, m), 6.56-7.46 (8H, m), 7.55 (2H, d, J = 8 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8 Hz).

**(0106)**

**Production Example 9**

The mixture of 4-(4-nitrobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine (593 mg) obtained in Production Example 7 and iron powder (1.1 g) added to acetic acid (2 ml) and ethanol (20 ml) was heated for one hour 30 minutes under reflux. The obtained mixture was filtered with celite, and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The organic layer was concentrated, and crude product was obtained, and this was pulverised in diethyl ether, and pure 4-(4-aminobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine (356 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.68-1.89 (2H, m), 1.89-2.11 (2H, m), 2.85-3.04 (2H, m), 3.57-4.22 (2H, br s), 6.27 (1H, d, J = 6 Hz), 6.47 (2H, d, J = 8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz).

**(0107)**

**Production Example 10**

8-(4-aminobenzoyl)-2,3-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-8H-thieno[2,3-b]azepin-4-one was obtained in the same way as in Production Example 9 using 2,3-dimethyl-8-(4-nitrobenzoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-8H-thieno[2,3-b]azepin-4-one obtained in Production Example 8-1).

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.06-2.29 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71-2.84 (2H, m), 3.96 (2H, br t, J = 7 Hz), 6.54 (2H, d, J = 8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8 Hz).

(0108)

**Production Example 11**

To 1-(4-methylphenyl)pyrrole (925 mg) dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) was added dropwise n-butyllithium (1.5M n-hexane solution, 4 ml) at 78° C, and this solution was stirred at the same temperature for two hours. The aforesaid solution was gradually added to mixture of dry ice and diethyl ether (50 ml) while stirring, and was washed with water and aqueous sodium chloride and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and an oily substance was obtained. This oily substance was purified by silica gel column chromatography (eluate; 2 % methanol-containing chloroform), and 1-(4-methylphenyl)pyrrole-2-carboxylic acid (550 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.40 (3H, s), 6.28 (1H, dd, J = 2.5, 4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 2.5 Hz), 7.14-7.23 (5H, m).

(0109)

**Production Example 12**

Sodium hydride (800 mg in 60 % oil) was added at 0 ° C to 4-carbomethoxyphenylmethyl triphenylphosphonium chloride (8.94 g) dissolved in tetrahydrofuran (50 ml), and this solution was stirred at the same temperature for one hour 30 minutes. 2-methylbenzaldehyde (2.41 g) dissolved in tetrahydrofuran (10 ml) was added to this solution, and the mixture was stirred at room temperature for five hours. This solution was diluted with ethyl acetate (150 ml) and was washed with water and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and next n-hexane was added to the residue, and the insoluble triphenylphosphine oxide was eliminated by filtration. Filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; n-hexane : ethyl acetate = 20 : 1 - 9 : 1). Firstly, methyl 4-[(Z)-(2-methylphenyl)vinyl]benzoate (2.66 g) was obtained, and thereafter methyl 4-[(E)-(2-methylphenyl)vinyl]benzoate (2.14 g) was obtained.

Methyl 4-[(E)-(2-methylphenyl)vinyl]benzoate

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.44 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, m), 8.03 (2H, d, J = 8.5 Hz).

(0110)

**Production Example 13**

Solution of methyl 6-(2,3-dimethylbenzoylamino)nicotinate (380 mg) obtained in Production Example 2 in a mixture of 1N sodium hydroxide aqueous solution (4 ml) and methanol (15 ml) was refluxed for one hour. Methanol was eliminated by distillation under reduced pressure, and remaining aqueous solution was adjusted to pH 4. The precipitated solid was recovered by filtration and dried, and 6-(2,3-dimethylbenzoylamino) nicotinic acid (343 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.32 (1H, br), 7.13-7.30 (3H, m), 8.27-8.33 (2H, m), 8.82 (2H, m).

**(0111)**

**Production Example 14**

Solution of methyl 4-[2-t-butoxycarbonyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoate (561 mg) obtained in Production Example 4 in a mixture of 1N sodium hydroxide aqueous solution (5 ml) and methanol (10 ml) was refluxed for one hour, and methanol was eliminated by distillation under reduced pressure. The remaining aqueous solution was acidified with 1N hydrochloric acid, and the precipitated solid was recovered by filtration, and 4-[2-t-butoxycarbonyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoic acid (361 mg) was obtained. This compound was used in the next step without further purification.

**(0112)**

**Production Example 15**

Using methyl 4-[(E)-(2-methylphenyl)vinyl]benzoate obtained in Production Example 12, 4-[(E)-(2-methylphenyl) vinyl] benzoic acid was obtained in the same way as in Production Example 14.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 2.41 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.70 (1H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.5 Hz).

**(0113)**

**Production Example 16**

Solution of methyl 4-[2-acetyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoate (600 mg) obtained in Production Example 6 in a mixture of 1N sodium hydroxide aqueous solution (4 ml) and methanol (15 ml) was stirred overnight at room temperature, and thereafter the mixture was stirred at 50° C for one hour. Methanol was eliminated by distillation under reduced pressure, and remaining aqueous solution was acidified with 1N hydrochloric acid. The precipitated solid was recovered by filtration and dissolved in chloroform. This solution was dried with magnesium sulfate, and the solvent was eliminated by distillation

under reduced pressure, and 4-[2-acetyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl)hydrazino]benzoic acid (532 mg) was obtained.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.70 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.34 (3H, s), 7.01-7.21 (3H, m), 7.37-7.65 (2H, m), 7.91 (2H, m).

**(0114)**

**Production Example 17**

To solution of 1-[2-(5-nitro) furoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (1.00 g) obtained in Production Example 1 in a mixture of 30 ml methanol and dioxane (910 ml) was added 10 % palladium-charcoal (300 mg), and the mixture was hydrogenated for seven hours under 3 atmosphere. The catalyst was eliminated by filtration, and solvent was eliminated by distillation from the filtrate under reduced pressure, and 1-[2-(5-amino)furoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (576 mg) was obtained as straw-coloured amorphous crystals. The crude product was used in the next step without further purification.

**(0115)**

**Production Example 18**

The following compounds were obtained in the same way as in Production Example 17.

- 1) 9-(4-aminobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrido[2,3-b]azepine
- 2) 5-(4-aminobenzoyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine

**(0116)**

**Reference Example 1**

To dichloromethane (20 ml) solution of 6-(2,3-dimethylbenzoylamino) nicotinic acid (343 mg) produced in Production Example 13 were added oxalyl chloride (0.176 ml) and several drops of N,N-dimethylformamide, and this solution was stirred at room temperature for two hours. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and corresponding acid chloride was obtained as yellow solid. This solid was added to 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (203 mg) dissolved in pyridine (20 ml) and the mixture was stirred at room temperature for two hours. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was dissolved in 25 ml chloroform. This solution was washed with water and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and next the residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform), and an oily substance was obtained. This oily substance was crystallised from the diethyl ether, and 1-[6-(2,3-dimethylbenzoylamino) nicotinoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (244 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.07 (2H, tt, J = 6, 6 Hz), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 6 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.12-7.34 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J = 8.5, 2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, br s).

(0117)

**Example 1**

The following compounds were obtained in the same way as in Reference Example 1.

1) 4-[6-(2,3-dimethylbenzoylamino) nicotinoyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.89 (2H, br), 6.28 (1H, d, J = 5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 9.14 (1H, br).

(0118)

2) 1-{4-[2-t-butoxycarbonyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.45 (9H, s), 2.02 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7 Hz), 6.55 (1H, br), 6.75-7.31 (11H, m).

(0119)

3) 1-[4-[2-acetyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.47 (1H, m), 1.60-2.20 (3H, m), 2.12 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.81-3.12 (2H, m), 4.95 (1H, m), 6.70-7.30 (11H, m).

(0120)

4) 1-{4-[(E)-(2-methylphenyl) vinyl] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.06 (2H, tt, J = 6.5, 6.5 Hz), 2.40 (3H, s), 2.86 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.01 (1H, dt, J = 1.5, 7.5 Hz), 7.15-7.23 (4H, m), 7.31-7.43 (5H, m), 7.58 (1H, m).

(0121)

**Example 2**



Oxalyl chloride (0.139 ml) and one drop of N,N-dimethylformamide were added to dichloromethane (10 ml) solution of 1-(4-methylphenyl) pyrrole-2-carboxylic acid (202 mg) obtained in Production Example 11, and this solution was stirred at room temperature for two hours. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the thereby obtained oily substance was added to dichloromethane (20 ml) solution of mixture of 1-(4-aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (253 mg) and triethylamine (0.21 ml). The mixture was stirred at room temperature for two hours, and the solution was washed sequentially with dilute hydrochloric acid, water and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and an oily substance was obtained. This crude oily substance was purified by silica gel column chromatography (eluate; 1 % methanol-containing chloroform), and 1-{4-[1-(4-methylphenyl) pyrrole-2-carbonyl] aminobenzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (308 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.02 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.40 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 3, 4 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.82-7.36 (13H, s) 7.58 (1H, s).

**(0122)**

**Example 3**

The following compounds were obtained in the same way as in Example 2.

1) 5-dimethylamino-1-{4-{[1-(4-methylphenyl) pyrrole]-2-carbonyl} aminobenzoyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.30-3.05 (5H, m), 2.13 (3H, s), 2.42 (6H, s), 3.53 (1H, m), 4.04 (1H, m), 6.26 (1H, dd, J = 2.5, 4 Hz), 6.53-7.57 (15H, m).

**(0123)**

2) 1-[4-(2-cyano-3-phenyl cinnamoyl amino) benzoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.04 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7 Hz), 3.87 (2H, t, J = 7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.08-7.58 (16H, m).

**(0124)**

3) 1-{4-[2-(3-phenylthiophene) carbonylamino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.03 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7 Hz), 3.86 (2H, t, J = 7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.8 Hz), 6.92-7.19 (5H, m), 7.25 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (1H, br s), 7.44-7.63 (6H, m).

(0125)

4) 1-[4-(2-phenyl nicotinoyl amino) benzoyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.04 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7 Hz), 3.87 (2H, t, J = 7 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 6.94-7.33 (7H, m), 7.33-7.55 (4H, m), 7.56-7.80 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 8.79 (1H, dd, J = 5, 2 Hz).

(0126)

5) 1-{4-[(5-methyl-3-phenylisoxazole-4-carbonyl) amino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.03 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.80 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 7 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8, 8 Hz), 7.04-7.20 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51-7.72 (5H, m).

(0127)

**Example 4**

Oxalyl chloride (0.055 ml) and several drops of N,N-dimethylformamide were added to 2-(4-methylphenyl) benzoic acid (92.5 mg) dissolved in dichloromethane (5 ml), and this solution was stirred at room temperature for two hours. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the thereby obtained oily substance was added to dichloromethane (20 ml) solution of mixture of 1-(6-amino) nicotinoyl-5-dimethylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine (123 mg) and triethylamine (0.07 ml). The mixture was stirred at room temperature for two hours, and the solution was washed with water and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and an oily substance was obtained. This crude oily substance was purified by silica gel column chromatography (eluate; 1 % methanol-containing chloroform) and 5-dimethylamino-1-{6-di [2-(4-methylphenyl) benzoyl] amino nicotinoyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine (103 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.30-2.95 (5H, m), 1.93 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.40 (6H, s), 4.03 (1H, m), 4.95 (1H, m), 6.4-8.2 (23H, m).

(0128)

**Example 5**

Solution of 1-{4-[2-t-butoxycarbonyl-1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (95 mg) obtained in Example 1-2) in 80 % trifluoroacetic acid aqueous solution (5 ml) was stirred at room temperature for two hours. Ethyl acetate (10 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml) were added to this

solution, and the organic layer was washed with aqueous sodium chloride, and drying was carried out with sodium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform : methanol = 50 : 1). Product was solidified with diethyl ether, and 1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (39.4 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.00 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8 Hz), 6.80 (1H, t, J = 8 Hz), 6.85-7.18 (9H, m).

**(0129)**

**Example 6**

To mixture wherein 1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (150 mg) obtained in Example 5 and 37 % formaldehyde aqueous solution (36.5 mg) were added to mixture of methanol (5 ml) and ethyl acetate (0.2 ml), was added sodium cyanoborohydride (35.3 mg), and the mixture was stirred overnight at room temperature. This solution was diluted with 15 ml chloroform and was washed with sodium bicarbonate aqueous solution and aqueous sodium chloride. The separated organic layer was dried with sodium sulfate, and the solvent was eliminated by distillation under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform) and 1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl)-2-methylhydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (40.0 mg) was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.01 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7 Hz), 6.09 (1H, br), 6.50 (1H, d, J = 8 Hz), 6.79 (1H, t, J = 8 Hz), 6.82-7.19 (9H, m).

**(0130)**

**Example 7**

The mixture wherein to pyridine (2 ml) were added 1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl) hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline obtained in Example 5 (150 mg) and benzenesulfonyl chloride (66.3 mg) was stirred at room temperature for two hours. Pyridine was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was dissolved in chloroform. This solution was washed with dilute hydrochloric acid and aqueous sodium chloride, and drying was carried out with magnesium sulfate. The solvent was eliminated by distillation under reduced pressure, and the residue was solidified with diethyl ether, and 1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl)-2-phenylsulfonyl hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (176 mg) was obtained.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.91 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.80 (2H, t, J = 7 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7 Hz), 6.72 (1H, br), 6.80-7.20 (11H, m), 7.39-7.74 (5H, m).

(0131)

**Example 8**

1-{4-[1-(2,3-dimethylbenzoyl)-2-methylsulfonyl hydrazino] benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline was obtained in the same way as in Example 7.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 1.92 (2H, tt, J = 7, 7 Hz), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.78 (2H, t, J = 7 Hz), 3.32 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8 Hz), 6.78 (1H, t, J = 8 Hz), 6.92-7.24 (9H, m).

(0132)

**Example 9**

o-toluoyl chloride (223 mg) was added to dichloromethane (10 ml) solution of 4-(4-aminobenzoyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine (356 mg) obtained in Production Example 9, and thereafter, pyridine (207 mg) was added at 0° C. The reaction mixture was held at room temperature for one hour, and it was concentrated. The residue was diluted with ethyl acetate, and this solution was washed sequentially with water, 1N hydrochloric acid and aqueous sodium chloride, dried with magnesium sulfate and concentration was carried out. The residue was refined by crystallising from mixture of ethyl acetate and n-hexane, and 4-[4-(2-methylbenzoyl amino) benzoyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepine was obtained.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.68-1.89 (2H, m), 1.89-2.09 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.87-3.00 (2H, m), 3.66-4.07 (2H, br s), 6.23 (1H, br d, J = 3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6 Hz), 7.18-7.49 (5H, m), 7.49-7.61 (4H, m).

(0133)

**Example 10**

The following compounds were obtained in the same way as in Example 9.

1) 2,3-dimethyl-8-[4-(2-methylbenzoyl amino) benzoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-8H-thieno[2,3-b]azepin-4-one.

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.07-2.26 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73-2.86 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 6 Hz), 7.19-7.70 (9H, m).

(0134)

2) 9-[4-(2-methylbenzoyl amino) benzoyl]-5,6,7,8-tetrahydro-9H-pyrido[2,3-b]azepine.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.54-1.97 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.84-3.06 (2H, br s), 7.12 (2H, d, J = 8 Hz), 7.10-7.21 (1H, m), 7.22-7.49 (4H, m), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 2, 7 Hz).

**(0135)**

3) 5-[4-(2-methylbenzoyl amino) benzoyl]-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.48 (3H, s), 2.84-3.12 (2H, m), 3.50-3.75 (2H, m), 6.97-7.61 (17H, m).

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-143565

(43)公開日 平成8年(1996)6月4日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06	2 1 3			
215/08				
223/16		A		
223/28				
401/12	2 0 7			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-282203

(22)出願日 平成6年(1994)11月16日

(71)出願人 000005245

藤沢薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

(72)発明者 瀬戸井 宏行

茨城県つくば市並木4-13-1

(72)発明者 大川 武彦

茨城県結城郡石下町向石下944-2

(72)発明者 善光 龍哉

茨城県取手市新取手5-19-4

(72)発明者 逸見 恵次

茨城県つくば市下広岡668-37

(72)発明者 田中 洋和

兵庫県宝塚市花屋敷荘園3-10-21

(74)代理人 弁理士 高島 一

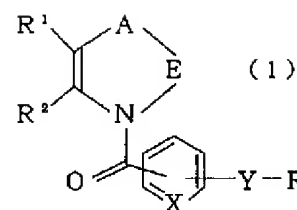
(54)【発明の名称】 ベンズアミド化合物

(57)【要約】

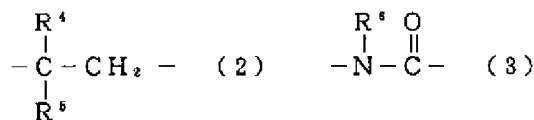
【目的】 バソプレシン拮抗作用を有し、高血圧、心不全、腎不全、浮腫などの治療および/または予防剤として有用な新規化合物の提供。

【構成】 式(1) [式中、R<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> は隣接するC原子と共にベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を形成し、R<sup>3</sup> は(i)置換されてもよい低級アルケニル、(ii)アリール、又は(iii)置換されてもよい複素環基、Aは式(2) (ここで、(i) R<sup>4</sup> とR<sup>5</sup> はH、(ii) R<sup>4</sup> がHでR<sup>5</sup> が-OH又は低級アルキルアミノ、又は(iii) R<sup>4</sup> とR<sup>5</sup> がオキソ)、Eは低級アルキレン又はフェニレン、XはCH又はN、Yは単結合又は式(3) (ここで、R<sup>6</sup> はH、トリルベンゾイル、又は置換されてもよいアミノである。) ] で表わされる化合物およびその塩。

【化1】



【化2】

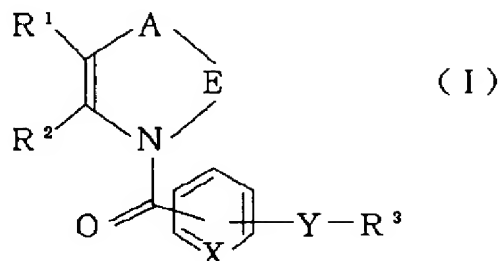


1

【特許請求の範囲】

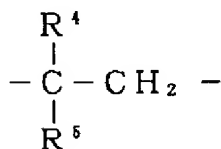
【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



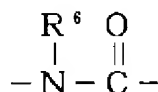
【式中、 $R^1$  と  $R^2$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよい、 $R^3$  は (i) シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii) アリール、または (iii) 低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基、A は

【化 2】



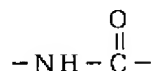
(ここで、(i)  $R^4$  と  $R^5$  は各々水素であるか、(ii)  $R^4$  が水素で  $R^5$  がヒドロキシもしくは低級アルキルアミノであるか、あるいは (iii)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になってオキソを形成する。) であり、E は低級アルキレンまたはフェニレン、X は CH または N、Y は単結合または

【化 3】



(ここで、 $R^6$  は (i) 水素、(ii) トリルベンゾイル、または (iii) 低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである。) である。但し、Y が単結合または

【化 4】



であるときは、1)  $R^1$  と  $R^2$  が隣接する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよい、

2)  $R^3$  がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた

2

置換基で置換された複素環基であるか、

3) E がフェニレンである。】で表わされるベンズアミド化合物およびその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規ベンズアミド化合物およびその塩に関するものである。より詳細には、本発明は、バソプレシン拮抗作用、血管拡張作用、降圧作用、肝糖質放出阻害作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、利尿作用、血小板凝集抑制作用、オキシトシン拮抗作用などの活性を有し、医薬として有用な新規ベンズアミド化合物およびその塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】バソプレシン拮抗作用を有する化合物としては、たとえば国際特許出願公開 WO 94/14796 および特開平 6-172317 号公報に記載された化合物が知られている。

【0003】

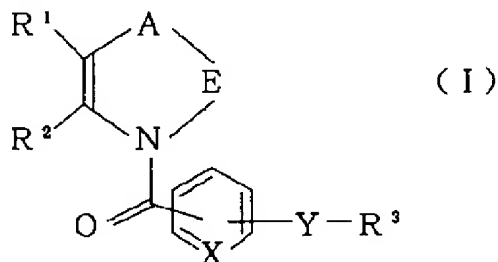
【発明の目的】本発明の目的は、上記活性を有する新規かつ有用なベンズアミド化合物およびその塩を提供することである。

【0004】

【発明の構成】本発明の目的とするベンズアミド化合物は新規であり、一般式 (I)

【0005】

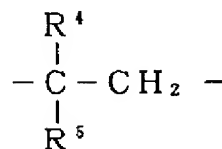
【化 5】



【0006】【式中、 $R^1$  と  $R^2$  は隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよい、 $R^3$  は (i) シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii) アリール、または (iii) 低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基、A は

【0007】

【化 6】



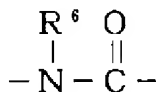
【0008】(ここで、(i)  $R^4$  と  $R^5$  は各々水素で

3

あるか、(i i)  $R^4$  が水素で  $R^5$  がヒドロキシもしくは低級アルキルアミノであるか、あるいは (i i i)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になってオキソを形成する。) であり、Eは低級アルキレンまたはフェニレン、XはCHまたはN、Yは単結合または

【0009】

【化7】

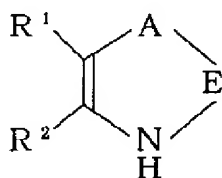


【0010】(ここで、 $R^6$  は (i) 水素、(i i) トリルベンゾイル、または (i i i) 低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである。) である。但し、Yが単結合または

【0011】

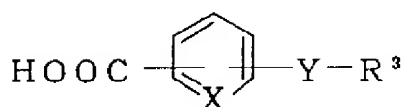
【化8】

方法1



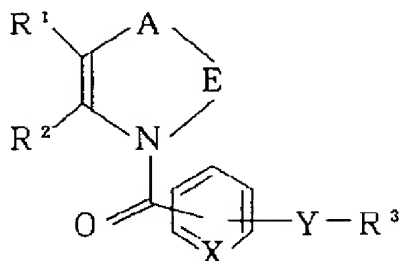
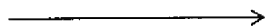
(II)  
またはその塩

+



(III)

またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩

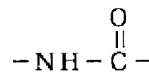


(I)  
またはその塩

【0015】

【化10】

4



\*

【0012】であるときは、1)  $R^1$  と  $R^2$  が隣接する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよいが、

2)  $R^3$  がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換された複素環基であるか、

3) Eがフェニレンである。】で表わされる。

【0013】目的化合物 (I) またはその塩は次の反応式で示される諸方法によって製造できる。

【0014】

\*

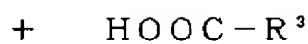
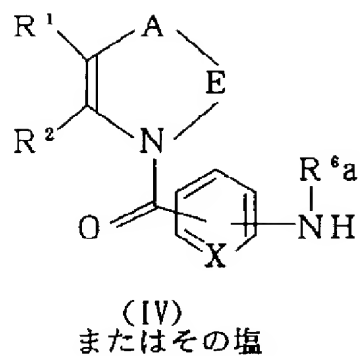
【化9】



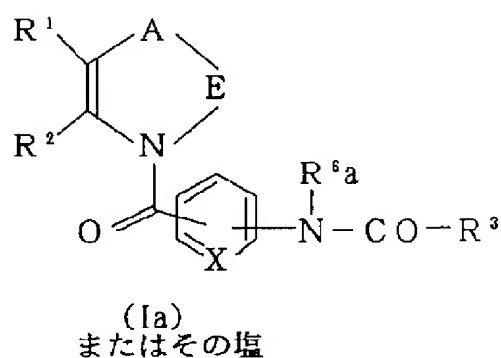
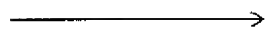
5

6

## 方法2



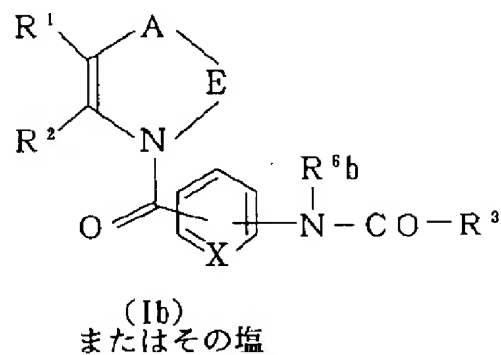
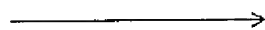
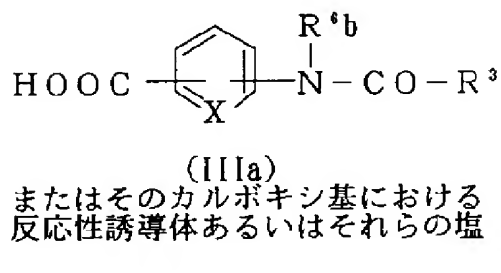
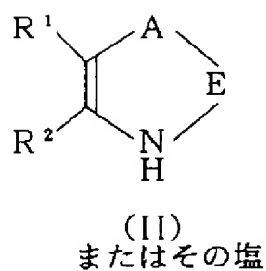
(V)  
またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩



【0016】

\* \* 【化11】

## 方法3



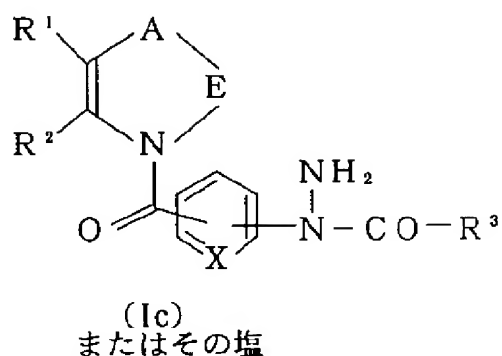
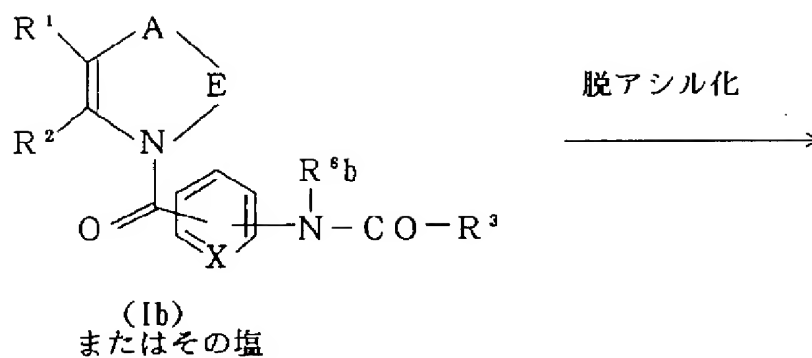
【0017】

【化12】

7

8

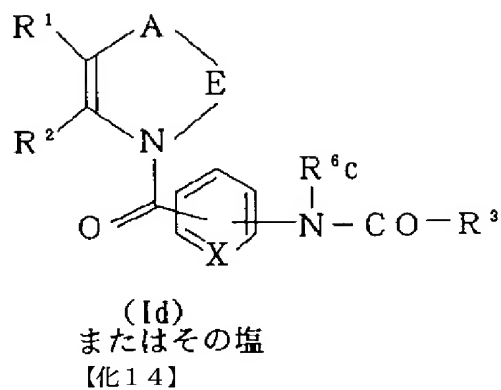
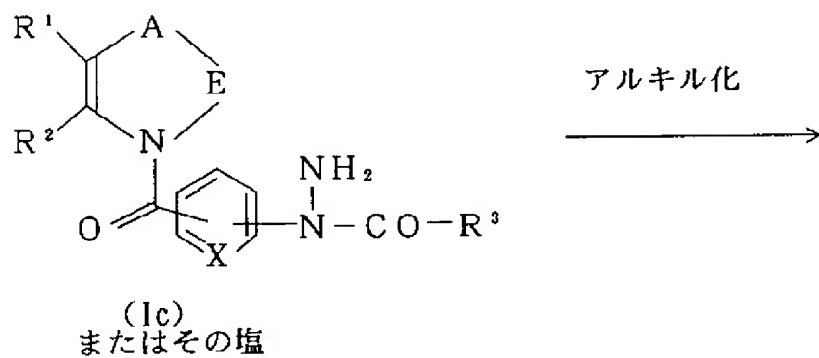
## 方法4



\* \* 【化13】

【0018】

## 方法5

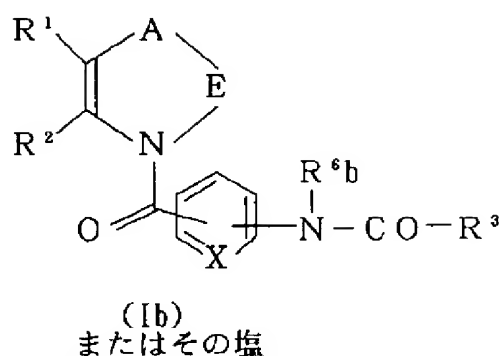
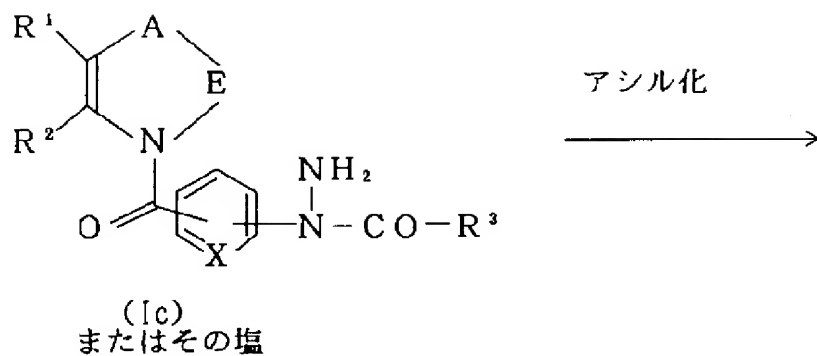


【0019】

9

10

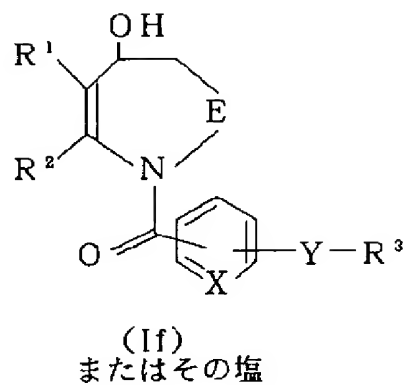
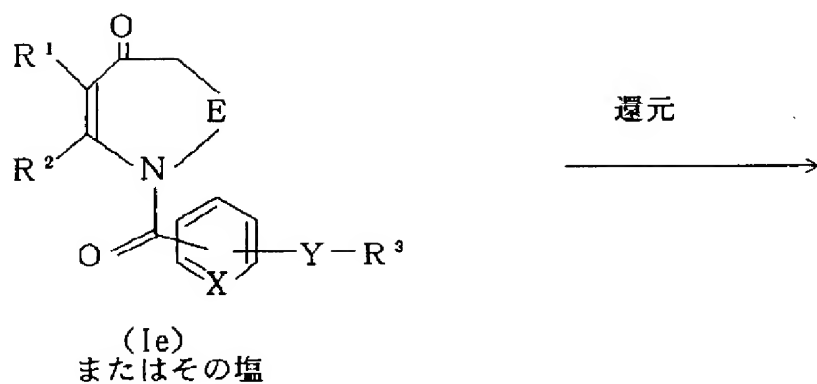
## 方法6



【0020】

\* \* 【化15】

## 方法7

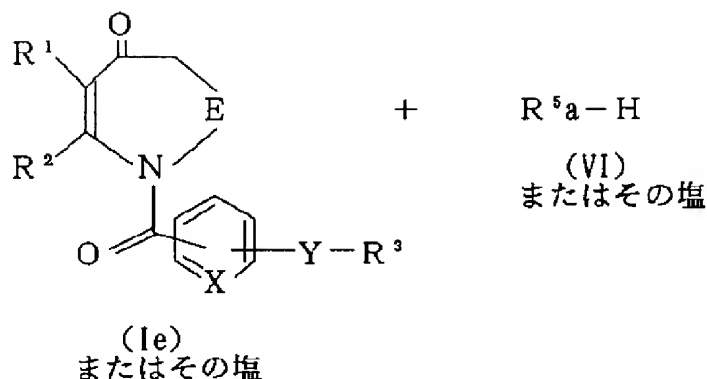


【0021】

50 【化16】

11  
方法 8

12



【0022】上記反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、E、XおよびYは各々上に定義した通りであり、R<sup>6a</sup>は水素またはトリルベンゾイルであり、R<sup>6b</sup>はアシルアミノであり、R<sup>6c</sup>は低級アルキルアミノであり、R<sup>6a</sup>は低級アルキルアミノである。

【0023】本明細書の上記および以後の説明において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例を以下詳細に説明する。「低級」なる語は、とくに断わらない限り、1～6個の炭素原子を有する基、好ましくは1～4個の炭素原子を有するものを意味するものとする。好適な「低級アルキル」ならびに「複素環低級アルキル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルアミノ低級アルキル」、「低級アルキルカルバモイル」、「アシル低級アルキル」、「低級アルキルアミノ」および「アリール低級アルキル」なる表現中の好適な低級アルキル部分は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ヘキシルなどの直鎖状または分枝鎖状のものであってよく、そのなかでも好ましいのは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチルなどのC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

【0024】好適な「アリール」および「アリールスルホニル」なる表現中の好適なアリール部分としては、フェニル、ナフチル、低級アルキル置換フェニル（たとえ

ばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、ジ第三級ブチルフェニルなど）などのC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールが挙げられ、これらのうちでも好ましいのは、フェニル、トリルまたはキシリルである。

【0025】好適な「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでも好ましいのは、フッ素、塩素である。

【0026】好適な「低級アルキルアミノ」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、第三級ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチルエチルアミノなどの、モノまたはジ低級アルキルアミノが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルアミノ、ジメチルアミノである。

【0027】好適な「複素環基」ならびに「複素環低級アルキル」および「複素環カルボニル」なる表現中の好適な複素環部分は、窒素原子、硫黄原子および酸素原子のうちから選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有するものであってよく、飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を包含する。好ましい複素環基としては、1～4個の窒素原子を含有する3～6員不飽和複素

単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど]、テトラゾリル [たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど] など; 1~4個の窒素原子を含有する3~7員飽和複素単環基 [たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど]; 1~4個の窒素原子を含有する飽和複素多環基、たとえばキヌクリジニルなど; 1~5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピジダジニル [たとえばテトラゾロ [1, 5-b] ピリジダジニルなど] などのN含有複素環基; 1個の酸素原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばピラニル、フリルなど; 1~2個の硫黄原子を含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど] など; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員飽和複素単環基 [たとえばモルホリニルなど]; 1~2個の酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾフラゼニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど]; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル [たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど] など; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する3~6員飽和複素単環基 [たとえばチアゾリジニルなど]; 1~2個の硫黄原子と1~3個の窒素原子とを含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど]; 1~2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環基 [たとえばベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリルなど] などが挙げられる。なかでも好ましいのは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子のうちから選ばれた1~2個のヘテロ原子を有する5または6員不飽和複素単環基であり、たとえばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルが挙げられ、より好ましくはピロリル、ピリジル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリルである。

【0028】該「複素環基」は、低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基(好ましくは1~3個の置換基)で置換されていてもよく、たとえばN-メチルピロリル、メチルピリジル、メチルチエニル、メチルイソオキサゾリル、N-フェニルピロリル、N-トリルピロリル、フェニルピリジル、フェニルチエニル、フェニルイソオキサゾリル、5-メチル-3-フェニルイソオキサゾリルなどが挙げられる。

【0029】好適な「アシル」および「アシルアミノ」なる表現中の好適なアシル部分としては、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイル、複素環低級アルキル置換カルバモイル、アシル低級アルキル置換カルバモイル、低級アルキルアミノ置換カルバモイル、複素環基置換カルバモイル、低級アルカノイル、アロイル、複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニルなどが挙げられる。

【0030】エステル化されたカルボキシとしては、置換または無置換低級アルコキシカルボニル [たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、2-(ジメチルアミノ)エトキシカルボニル、2-ヨードエトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなど]、置換または無置換アリールオキシカルボニル [たとえばフェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど]、置換または無置換アリール低級アルコキシカルボニル [たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなど] などが挙げられ、なかでも好ましいのは、低級アルコキシカルボニルである。

【0031】低級アルキルカルバモイルとしては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイルなどの、モノまたはジ低級アルキルカルバモイルが挙げられる。

【0032】低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイルとしては、メチルアミノメチルカルバモイル、ジメチルアミノメチルカルバモイル、メチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノプロピルカルバモイルなどの、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル置換カルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはジメチルアミノエチルカルバモイル、ジメチルアミノプロピルカルバモイルである。

【0033】複素環低級アルキル置換カルバモイルとしては、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ジメチルアミノピペリジル、ピペリジルもしくはモルホリニル

などで置換された低級アルキル置換カルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはピペリジルエチルカルバモイル、モルホリノエチルカルバモイルである。

【0034】アシル低級アルキル置換カルバモイルとしては、カルボキシ低級アルキルカルバモイル、エステル化カルボキシ低級アルキルカルバモイル、カルバモイル低級アルキルカルバモイル、低級アルキルカルバモイル低級アルキルカルバモイル、低級アルカノイル低級アルキルカルバモイル、アロイル低級アルキルカルバモイル、複素環カルボニル低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルホニル低級アルキルカルバモイル、アリー

10

ールスルホニル低級アルキルカルバモイルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはカルバモイル低級アルキルカルバモイルで、より好ましいのはカルバモイルメチルカルバモイルである。

【0035】低級アルキルアミノ置換カルバモイルとしては、メチルアミノカルバモイル、ジメチルアミノカルバモイル、エチルアミノカルバモイル、ジエチルアミノカルバモイルなどのモノまたはジ低級アルキルアミノカルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはジメチルアミノカルバモイルである。

20

【0036】複素環基置換カルバモイルとしては、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ジメチルアミノピペリジル、ピロリル、ピリジル、ピペリジル、モルホリニルもしくはキヌクリジニルなどで置換されたカルバモイルが挙げられ、なかでも好ましいのはピリジルカルバモイル、ピペリジルカルバモイル、モルホリニルカルバモイル、キヌクリジニルカルバモイルである。

【0037】低級アルカノイルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ピパロイル、ヘキサノイル、トリフルオロアセチルなどの置換または無置換のものが挙げられ、なかでも好ましいのは、ホルミル、アセチルである。アロイルとしては、ベンゾイル、ナフトイル、トル

30

オイル、キシロイル、ジ第三級ブチルベンゾイル、トリルベンゾイル、アミノベンゾイル、トリルベンゾイルアミノベンゾイルなどの置換または無置換のものが挙げられる。

【0038】「複素環カルボニル」なる表現中の複素環部分としては、前記例示したものが挙げられ、たとえばピペラジニルカルボニル、N-メチルピペラジニルカルボニル、ジメチルアミノピペリジルカルボニル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピペリジルカルボニル、モルホリニルカルボニル、キヌクリジニルカルボニルなどが挙げられる。低級アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどが挙げられ、なかでも好ましいのはメチルスルホニルである。アリー

40

50

置換のものが挙げられ、なかでも好ましいのはフェニルスルホニルである。

【0039】「低級アルケニル」としては、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニルなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルが挙げられ、なかでも好ましいのはビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどのC<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニルである。該「低級アルケニル」は、シアノおよびアリールよりなる群より選ばれた置換基（好ましくは1~3個の置換基）で置換されていてもよく、たとえば（2-メチルフェニル）ビニル、1-シアノ-2, 2-ジフェニルビニルなどが挙げられる。

【0040】好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレンなどの直鎖状または分枝鎖状C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンが挙げられ、そのなかでも好ましいのはメチレン、エチレンのようなC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキレンである。

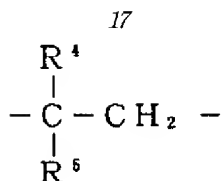
【0041】「カルボキシ保護基」としては、置換または無置換低級アルキル〔たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、第三級ブチル、ヘキシル、2-ヨードエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなど〕、置換または無置換アリール〔たとえばフェニル、ナフチル、4-ニトロフェニルなど〕、置換または無置換アリール低級アルキル〔たとえばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、4-ニトロベンジルなど〕などの慣用のカルボキシ保護基が挙げられる。

【0042】R<sup>3</sup>で示されるアリールは、低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基（好ましくは1~3個の置換基）で置換されていてもよく、たとえばトリル、キシリル、メシチル、クメニル、トリルフェニルなどが挙げられる。

【0043】好ましい化合物(I)は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が隣接する炭素原子と一緒にあって、ベンゼン環、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよく、R<sup>3</sup>が(i)シアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、(ii)低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール、または(iii)低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基（該複素環基はピロリル、ピリジル、フリル、チエニル、オキサゾリルおよびイソオキサゾリルから選ばれる）、Aが

【0044】

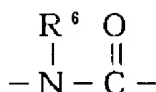
【化17】



【0045】（ここで、(i)  $R^4$  と  $R^5$  は各々水素であるか、(ii)  $R^4$  が水素で  $R^5$  が低級アルキルアミノであるか、あるいは (iii)  $R^4$  と  $R^5$  が一緒になってオキソを形成する。）であり、Eがメチレン、エチレンまたはフェニレン、XがCHまたはN、Yが単結合または

【0046】

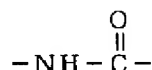
【化18】



【0047】（ここで、 $R^6$  は (i) 水素、(ii) トリルベンゾイル、または (iii) 低級アルキルもしくはアシルによって置換されていてもよいアミノである（該アシルは低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アロイル、低級アルキルスルホニルおよびアリールスルホニルから選ばれる））である。但し、Yが単結合または

【0048】

【化19】



【0049】であるときは、1)  $R^1$  と  $R^2$  が隣接する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環もしくはチオフェン環を形成し、それらの環は低級アルキルで置換されていてもよいか、

2)  $R^3$  がシアノおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルケニル、または低級アルキルおよびアリールよりなる群から選ばれた置換基で置換された複素環基であるか、

3) Eがフェニレンである。

【0050】目的化合物(I)の医薬として許容される好適な塩は、慣用的な無毒性塩であって、無機酸付加塩〔たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など〕、有機酸付加塩〔たとえばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など〕などの酸付加塩、アルカリ金属塩〔たとえばナトリウム塩、カリウム塩など〕、アルカリ土類金属塩〔たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など〕などの金属塩などがそれらに包含される。

【0051】目的化合物(I)の製造法を以下に詳細に説明する。

方法1

18

目的化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(I)、(II)ならびに(III)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるができる。

【0052】化合物(III)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換磷酸〔たとえばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸など〕、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸〔たとえばメタンスルホン酸など〕、脂肪族カルボン酸〔たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など〕、芳香族カルボン酸〔たとえば安息香酸など〕などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル〔例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>=CH-〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど〕もしくはN-ヒドロキシ化合物〔たとえばN,N-ジメチルヒドロキシシルアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど〕とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物(III)の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

【0053】反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール〔たとえばメタノール、エタノールなど〕、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、水との混合物として用いてもよい。

【0054】この反応において、化合物(III)を遊離酸の形で、またはその塩の形で、使用するときには、

N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン(塩化ホスホリル)、三塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、クロロリン酸ジフェニル、ジフェニルホスフィン酸クロリド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロゲン酸低級アルキル[たとえばクロロゲン酸エチル、クロロゲン酸イソプロピルなど]、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソオキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試薬(N, N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロゲン酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどとの反応により調製される)などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

【0055】重炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルアニリン(たとえばN, N-ジメチルアニリンなど)、N, N-ジ低級アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

#### 【0056】方法2

目的化合物(I a)またはその塩は、化合物(I V)またはその塩を化合物(V)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(I a)、(I V)ならびに

(V)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。この反応において、R<sup>6</sup>aが水素である化合物(I V)およびR<sup>3</sup>がトリルフェニルである化合物(V)を用いて、R<sup>6</sup>aがトリルベンゾイル、R<sup>3</sup>がトリルフェニルである化合物(I a)を得ることができる。この場合、化合物(I V)に対して、化合物(V)を2当量か

ら過剰量使用すればよい。

#### 【0057】方法3

目的化合物(I b)またはその塩は、化合物(I I)またはその塩を化合物(I I I a)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(I b)、(I I)ならびに(I I I a)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0058】方法4

目的化合物(I c)またはその塩は、化合物(I b)またはその塩を脱アシル化反応に付すことにより製造できる。化合物(I b)および(I c)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。この反応は、加水分解などの常法に従って実施する。加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に実施するのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属[たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、これらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリアルキルアミン[たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど]、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、有機酸[たとえば酢酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など]、無機酸[たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など]およびルイス酸[たとえば三臭化ホウ素など]が挙げられる。反応は、通常、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、キシレン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒中で実施する。液状の塩基もしくは酸は、溶媒としても使用できる。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

#### 【0059】方法5

目的化合物(I d)またはその塩は、化合物(I c)またはその塩をアルキル化剤と反応させることにより製造できる。化合物(I c)および(I d)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。好適なアルキル化剤としては、ハロゲン化低級アルキル[たとえばヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど]、脂肪族ケトン[たとえばアセトン、エチ



ルメチルケトンなど]、カルボアルデヒド[たとえばホルムアルデヒド、エタナールなど]、オルトカルボン酸エステル[たとえばオルトギ酸トリエチルなど]などのカルボニル化合物と化学還元用、接触還元用を含めての還元剤[たとえばギ酸、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、パラジウム炭など]との組合せが挙げられる。ハロゲン化低級アルキルをアルキル化剤として用いるときには、アルカリ金属[たとえばナトリウム、カリウムなど]、アルカリ土類金属[たとえばマグネシウム、カルシウムなど]、これらの水素化物もしくは水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリ低級アルキルアミン、N、N-ジ低級アルキルアニリンなどの塩基の存在下で実施するのが好ましい。反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、アルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸、N、N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。なお、上記のアルキル化剤または塩基が液状の場合には、それを溶媒としても使用することができる。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下で反応を実施することができる。

#### 【0060】方法6

目的化合物(I b)またはその塩は、化合物(I c)またはその塩をアシル化剤と反応させることにより製造できる。化合物(I b)および(I c)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるることができる。アシル化剤としては、式  $R^8-OH$  [ここに、 $R^8$  は上に例を挙げて説明した通りのアシルである] によって表わされる有機酸もしくはその反応性誘導体が挙げられる。該有機酸の好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物[たとえば酸塩化物、酸臭化物など]、酸アジド、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどの慣用のものが挙げられる。遊離酸をアシル化剤として用いるときには、アシル化反応を、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの慣用の縮合剤の存在下で実施するのが好ましい。反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アセトン、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の有機溶媒、またはこれらの混合物中で実施する。反応を、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下で実施するのも好ましい。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下で反応を実施することができる。

#### 【0061】方法7

目的化合物(I f)またはその塩は、化合物(I e)またはその塩を還元剤と反応させることにより製造できる。化合物(I e)および(I f)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙

げることができる。好適な還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属[たとえば水素化ホウ素ナトリウムなど]などが挙げられる。反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール[たとえばメタノール、エタノールなど]、水または反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒、あるいはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、冷却下ないし加熱下で反応を実施できる。

#### 【0062】方法8

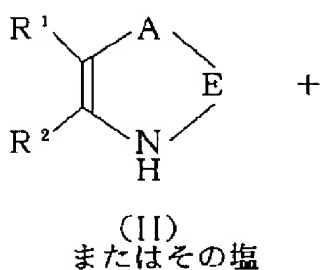
目的化合物(I g)またはその塩は、化合物(I e)またはその塩を化合物(V I)またはその塩と反応させ、続いて還元反応に付すことにより製造できる。化合物(V I)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したような酸付加塩が挙げられる。化合物(I e)および(I g)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるることができる。化合物(I e)またはその塩と化合物(V I)またはその塩との反応は、無溶媒または適当な溶媒中、脱水剤の非存在下または存在下に行われる。脱水剤としては、たとえばモレキュラーシープのような通常の溶媒の脱水に用いられる乾燥剤、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などの鉱酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸など、またはこれらの混合物を使用することができる。反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえばアルコール[たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど]、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、通常、室温ないし加熱下で反応を実施する。化合物(V I)の使用量はとくに限定されず、通常、化合物(I e)に対して化合物(V I)を等モルから大過剰量使用するのがよい。脱水剤の使用量としては、乾燥剤の場合には大過剰量、酸を用いる場合には触媒量用いるのがよい。

【0063】続く還元反応には、接触還元、化学還元のような種々の方法が適用できる。接触還元を使用する好適な触媒としては、たとえばパラジウム、パラジウム黒、パラジウム炭、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケルなどが挙げられる。この還元反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、酢酸、アルコール[たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど]、ヘキサン、シクロヘキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、酢酸メチル、N、N-ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で反応を実施する。

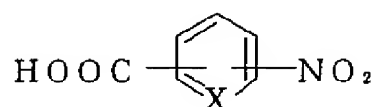
【0064】化学還元を使用する好適な還元剤としては、たとえば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ

素ナトリウム、ジボランなどの水素化還元剤が挙げられる。この還元反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アルコール〔たとえばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど〕、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム、ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合物中で実施する。反応温度はとく限定されず、通常、冷却下ないし加熱下で行われる。好ましくは、水素化還元剤を用いる還元法が適用される。さらに、 $R^5 a$  がモノ低級アルキルアミノである化合物 (I g) をアルキル化剤と反応させることにより、 $R^5 a$  がジ低級アルキルアミノである化合物\*

## 方法A

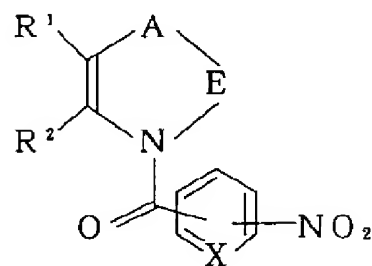


+



(VII)

またはそのカルボキシ基における  
反応性誘導体あるいはそれらの塩



(VIII)

またはその塩

【0067】

【化21】

\* (I g) を製造できる。このアルキル化反応は、方法5と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件（例えば溶媒、反応温度など）については、方法5のところで説明を参照すればよい。

【0065】出発化合物 (IV)、(III a) および化合物 (III) においてYが-NH-CO-である化合物 (III b) またはそれらの塩は次の諸方法により調製できる。

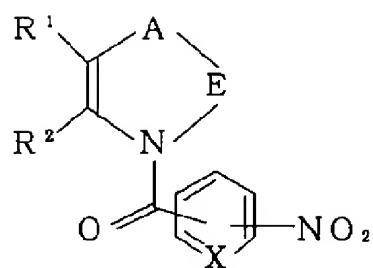
【0066】

【化20】

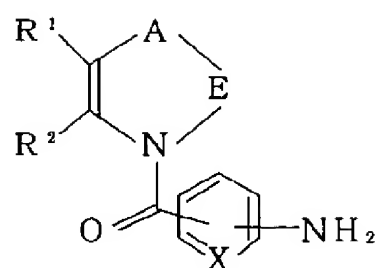
25

26

方法 B

(VIII)  
またはその塩

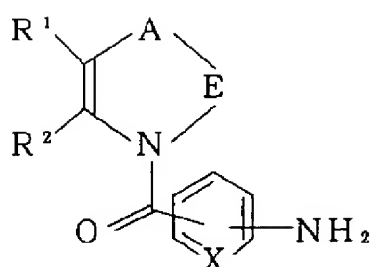
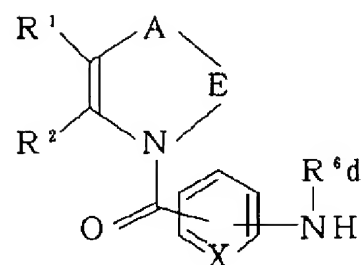
還元

(IVa)  
またはその塩

【0068】

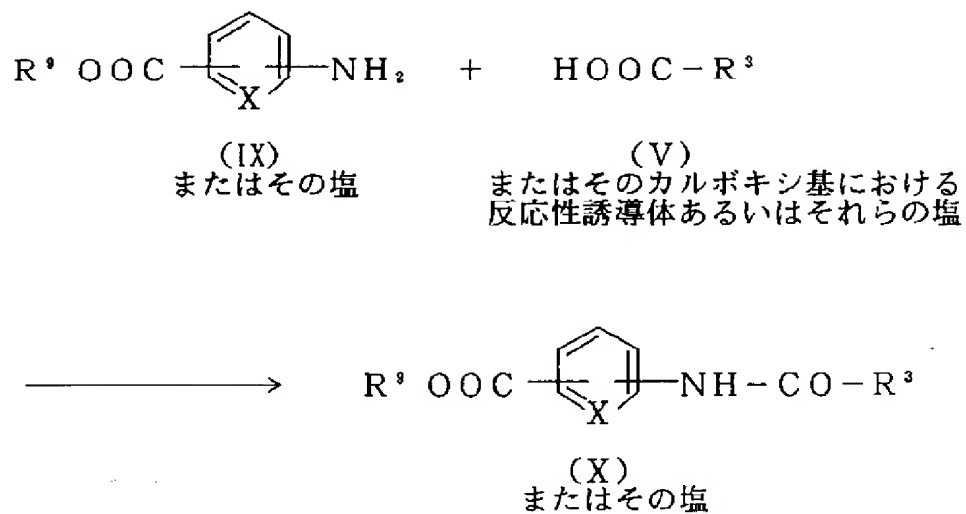
\* \* 【化22】

方法 C

(VIa)  
またはその塩(IVb)  
またはその塩  
【化23】

【0069】

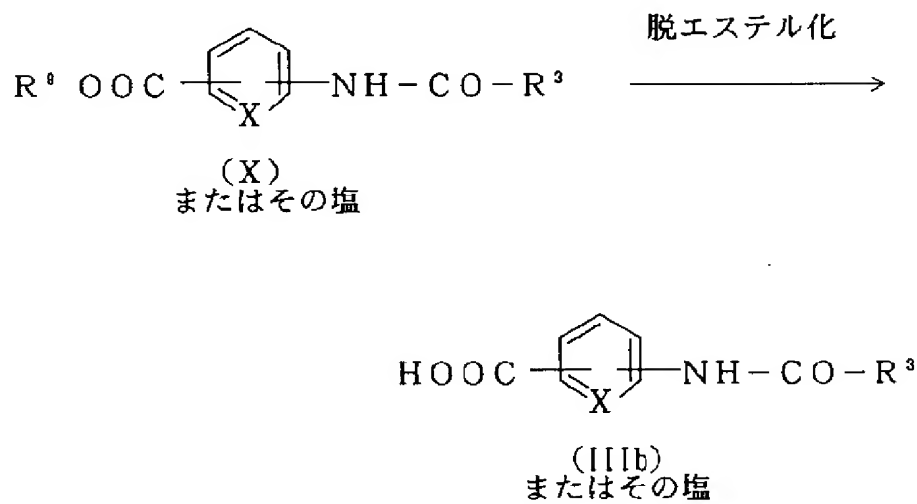
方法D



【0070】

\* \* 【化24】

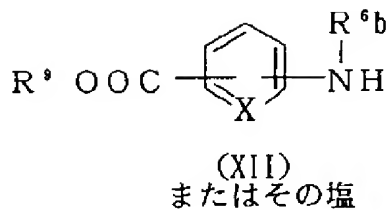
方法E



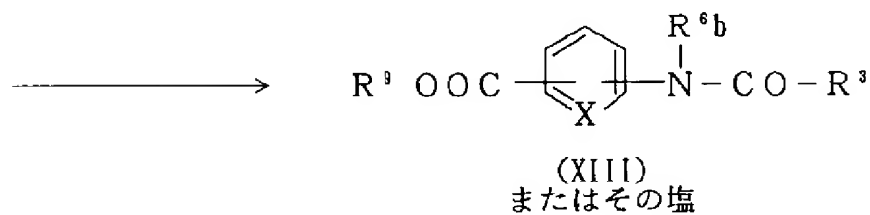
【0071】

【化25】

30

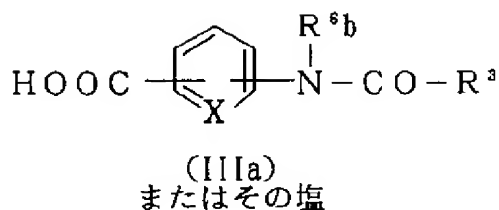
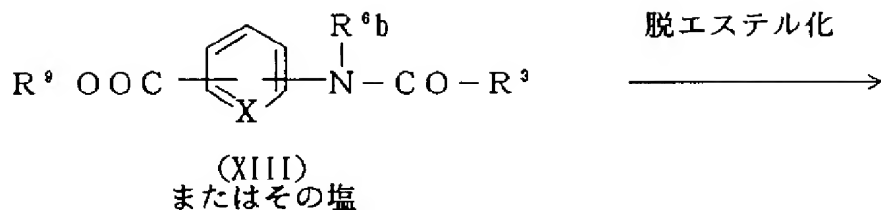


\* \* 【化 2 6】

[illegible]

【化 2 7】

## 方法H



【0074】上記反応式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、A、E、Xおよび $\text{R}^{6b}$ は各々上に定義した通りであり、 $\text{R}^{6d}$ はトリルベンゾイルであり、 $\text{R}^9$ はカルボキシ保護基である。上記の出発化合物の調製法を以下に詳細に説明する。

## 【0075】方法A

化合物(VIII)またはその塩は、化合物(II)またはその塩を化合物(VII)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物(II)、(VIII)ならびに(VII)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところでの説明を参照すればよい。

## 【0076】方法B

化合物(IV)の中で $\text{R}^{6a}$ が水素である化合物(IVa)またはその塩は、化合物(VIII)またはその塩を還元に付すことにより製造できる。化合物(IVa)および(VIII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げることができる。還元には、化学還元および接触還元があり、常法に従って実施する。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属[たとえばスズ、亜鉛、鉄など]、そのような金属および/または金属化合物[たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど]と有機酸もしくは無機酸[たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など]との組合せ、上記のごとき金属および/または金属化合物と塩基[たとえばアンモニア、塩化アンモニウム、水酸化ナトリウムなど]との組合せ、水素化アルミニウム化合物[たと

えば水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-tert-ブトキシアルミニウムなど]、水素化ホウ素化合物[たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン、ジボランなど]などの水素化金属化合物、燐化合物[たとえば三塩化燐、三臭化燐、トリフェニルホスフィン、トリエチルホスフィンなど]などである。

【0077】接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒[たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など]、パラジウム触媒[たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、パラジウムコロイド、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど]、ニッケル触媒[たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど]、コバルト触媒[たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど]、鉄触媒[たとえば還元鉄、ラネー鉄など]、銅触媒[たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など]などの慣用のものである。還元は、通常、溶媒中で実施する。使用すべき好適な溶媒としては、水、アルコール[たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど]、アセトニトリル、その他、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの慣用の有機溶媒、これらの混合物が挙げられる。反応温度はとく限定されず、冷却下ないし加熱下に反応を実施するのが好ましい。

## 【0078】方法C

化合物(IV)の中で $\text{R}^{6a}$ がトリルベンゾイルである化合物(IVb)またはその塩は、化合物(IVa)またはその塩をトリル安息香酸またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させるこ

とにより製造できる。化合物（I V a）および（I V b）の好適な塩としては、化合物（I）について例示したものと同じものを挙げることができる。トリル安息香酸およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物（I）について例示したようなアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩が挙げられる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0079】方法D

化合物（X）またはその塩は、化合物（I X）またはその塩を化合物（V）またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物（I X）および（X）の好適な塩としては、化合物（I）について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。化合物（V）およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物（I）について例示したものと同じものを挙げることができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）については、方法1のところで説明を参照すればよい。

#### 【0080】方法E

化合物（I I I b）またはその塩は、化合物（X）またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造できる。化合物（X）の好適な塩としては、化合物（I）について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。化合物（I I I b）の好適な塩としては、化合物（I）について例示したものと同じものを挙げることができる。反応は、加水分解、還元などの常法に従って実施する。加水分解は、塩基あるいはルイス酸を含めての酸の存在下に実施するのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属〔たとえばリチウム、ナトリウム、カリウムなど〕、アルカリ土類金属〔たとえばマグネシウム、カルシウムなど〕、これらの水酸化物もしくは炭酸塩もしくは重炭酸塩、トリアルキルアミン〔たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど〕、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エンなどの無機塩基および有機塩基が挙げられる。好適な酸としては、有機酸〔たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など〕、無機酸〔たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など〕およびルイス酸〔たとえば三臭化ホウ素など〕が挙げられる。反応は、通常、水、アルコール〔たとえばメタノール、エタノールなど〕、キシレン、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの溶媒または反応

に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒中で実施する。液状の塩基もしくは酸は、溶媒としても使用できる。反応温度はとくに限定されないが、通常は、冷却下ないし加温下に反応を実施する。

【0081】還元は、4-ニトロベンジル、2-ヨードエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなどのエステル部分の脱離に好ましく適用できる。該脱離反応に適用できる還元法としては化学還元および接触還元が挙げられる。化学還元を使用すべき好適な還元剤は、金属〔たとえばスズ、亜鉛、鉄など〕もしくは金属化合物〔たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど〕と有機酸もしくは無機酸〔たとえばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など〕との組合せである。接触還元を使用すべき好適な触媒は、白金触媒〔たとえば白金板、海綿状白金、白金黒、白金コロイド、酸化白金、白金線など〕、パラジウム触媒〔たとえば海綿状パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、パラジウムコロイド、パラジウム/硫酸バリウム、パラジウム/炭酸バリウムなど〕、ニッケル触媒〔たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど〕、コバルト触媒〔たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど〕、鉄触媒〔たとえば還元鉄、ラネー鉄など〕、銅触媒〔たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など〕などの慣用のものである。還元は、通常、水、アルコール〔たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど〕、N, N-ジメチルホルムアミド、これらの混合物などの、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で実施する。なお、上記の化学還元を使用する酸が液状である場合には、それらを溶媒としても使用できる。また、接触還元を使用するのに好適な溶媒としては、上記の溶媒、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのその他の慣用の溶媒、あるいはそれらの混合物が挙げられる。この還元の反応温度はとくに限定されないが、通常は、冷却下ないし加温下に反応を実施する。

#### 【0082】方法F

化合物（X I I）またはその塩は、化合物（X I）またはその塩をアシル化反応に付すことにより製造できる。化合物（X I）および（X I I）の好適な塩としては、化合物（I）について例示した無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられる。この反応は、方法6と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件（たとえば溶媒、反応温度など）については、方法6のところで説明を参照すればよい。

#### 【0083】方法G

化合物（X I I I）またはその塩は、化合物（X I I）またはその塩を化合物（V）またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。化合物（X I I）の好適な塩としては、化合物（I）について例示した無機酸付加塩また

は有機酸付加塩が挙げられる。化合物(XIII)ならびに(V)およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるができる。この反応は、方法1と実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法1のところでの説明を参照すればよい。

#### 【0084】方法H

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩を脱エステル反応に付すことにより製造できる。化合物(IIa)および(XII)の好適な塩としては、化合物(I)について例示したものと同一ものを挙げるができる。この反応は、方法Eと実質的に同様にして実施でき、従って、この反応の反応方式および反応条件(たとえば溶媒、反応温度など)については、方法Eのところでの説明を参照すればよい。

【0085】上記諸方法によって得られた化合物は、常法、たとえば粉末化、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈澱などにより精製でき、必要により常法によって所望の塩に転換することができる。化合物(I)およびその他の化合物には、不斉炭素および二重結合による光学異性体、幾何異性体などの立体異性体が存在し得るが、かかる異性体のすべてならびにそれらの混合物も本発明の範囲に含まれるものである。

【0086】目的化合物(I)およびその医薬として許容しうる塩は、バソプレシン拮抗作用、血管拡張作用、降圧作用、肝糖質放出抑制作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、利尿作用、血小板凝集抑制作用、オキシトシン拮抗作用などの活性を有し、ヒトおよび動物における高血圧、心不全、腎不全、浮腫、腹水、バソプレシン分泌異常症候群、肝硬変、低ナトリウム血症、低カリウム血症、糖尿病、循環不全、オキシトシン関連疾患[たとえば早産、月経困難、子宮内膜炎など]などの治療および/または予防剤として有用である。目的化合物(I)の有用性を例証するために、化合物(I)の薬理データを以下に示す。

#### 【0087】試験1

##### バソプレシン1(V1)受容体結合試験

##### (i) 試験方法

ラットの肝臓を細切し、25mMトリス-HCl(pH7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>および0.1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)を含有する氷冷250mMスクロース緩衝液10倍体積中でホモジナイズする。ホモジネートを1000×gで10分間遠心分離する。上澄み画分を分離し、45000×gで30分間遠心分離する。残留ペレットを10倍体積の氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液(5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%ウシ血清アルブミンおよび0.1mM PMSFを含有)に懸濁させ、再び450

00×gで30分間遠心分離する。最終ペレットを100mMトリス-HCl緩衝液に再懸濁する。得られた膜試料を直ちに結合試験に使用する。

【0088】競合測定を、100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液中の0.5nM<sup>3</sup>H-バソプレシン([フェニルアラニル-3,4,5-<sup>3</sup>H]-バソプレシン;40~87Ci/ミリモル;ニューイングランド・ヌクリアー)を用いて、平衡状態(25℃で60分間)で実施する。1μM[d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, Tyr<sup>2</sup>(Me), Arg<sup>8</sup>]バソプレシン(ペプチド研究所、日本)を用いて、非特異的結合を測定する。インキュベーション後、氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液5mlを加えて反応を停止させ、ワットマンガラスフィルター(GF/C)を通して迅速に濾過する。フィルターを同じ緩衝液(5ml)で2回洗う。ガラスフィルターを液体シンチレーションカクテルと混合し、液体シンチレーションカウンター(トライカーブ4530、パッカード)中で放射能を計測する。試験化合物の競合活性をIC<sub>50</sub>値で表わす。

##### (ii) 試験結果

##### 【0089】

##### 【表1】

試験化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	2.2×10 <sup>-8</sup>

#### 【0090】試験2

##### バソプレシン2(V2)受容体結合試験

##### (i) 試験方法

雄性ラットの腎臓の髓質乳頭部を細切し、25mMトリス-HCl(pH7.4)、5mM MgCl<sub>2</sub>および0.1mMフェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)を含有する氷冷250mMスクロース緩衝液10倍体積中でホモジナイズする。ホモジネートを500×gで5分間遠心分離する。上澄み画分を分取し、45000×gで30分間遠心分離する。残留ペレットを10倍体積の氷冷100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液(5mM MgCl<sub>2</sub>、0.1%ウシ血清アルブミンおよび0.1mM PMSFを含有)に再懸濁し、再度45000×gで30分間遠心分離する。最終ペレットを100mMトリス-HCl緩衝液に再懸濁する。得られた膜試料を直ちに結合試験に使用する。

【0091】競合測定を、100mMトリス-HCl(pH7.4)緩衝液中の0.5nM<sup>3</sup>H-バソプレシン([フェニルアラニル-3,4,5-<sup>3</sup>H]-バソプレシン;40~87Ci/ミリモル;ニューイングランド・ヌクリアー)を用いて、平衡状態(20℃で60分



間)で実施する。1  $\mu$ M [d (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, D-Ile<sup>2</sup>, Ile<sup>4</sup>, Arg<sup>8</sup>] パソプレシン(ペニシュラボラトリーズ、米国)を用いて、非特異的結合を測定する。インキュベーション後、氷冷100mMトリス-HCl (pH7.4) 緩衝液5mlを加えて反応を停止させ、ワットマンガラスフィルター(GF/C)を通して迅速に濾過する。フィルターを同じ緩衝液(5ml)で\*

試験化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (M)
1-1)	4.9 × 10 <sup>-9</sup>

【0093】治療目的には、本発明の化合物(I)を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製剤は、経口投与、非経口投与または外用(局所適用)に適した固体、半固体または液状の製薬上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物のいずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、坐剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。

【0094】化合物(I)の用量は、患者の年齢および症状によっても異なるが、上記諸疾患の治療には、化合物(I)の平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効であろう。一般には、1日当たり0.1mg/個体〜約1000mg/個体の間の量を投与すればよい。

【0095】以下の製造例、参考例および実施例は、本発明を実例によって説明するために示すものである。

#### 【0096】製造例1

2-(5-ニトロ)フランカルボン酸(785mg)のジクロロメタン(20ml)溶液に塩化オキサリル(0.523ml)と数滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(799mg)とトリエチルアミン(0.836ml)との混合物のジクロロメタン(20ml)溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を希塩酸および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、1-[2-(5-ニトロ)フロイル]-1,2,3,4

\*2回洗う。ガラスフィルターを液体シンチレーションカウンタと混合し、液体シンチレーションカウンタ(トライカーブ4530、パッカー)中で放射能を計測する。試験化合物の競合活性をIC<sub>50</sub>値で表わす。

(ii) 試験結果

【0092】

【表2】

ーテトラヒドロキノリン(1.25g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.06 (2H, tt, J=6, 6Hz), 2.82 (2H, t, J=6Hz), 3.92 (2H, t, J=6Hz), 6.77 (1H, d, J=4Hz), 6.90 (1H, d, J=7.5Hz), 7.05 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21-7.29 (2H, m)

#### 【0097】製造例2

6-アミノニコチン酸メチル・塩酸塩(450mg)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(402mg)をピリジン(10ml)に加えた混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下ピリジンを留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。このクロロホルム溶液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム)で処理し、6-(2,3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸メチル(391mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2.30 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.15 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.25 (1H, d, J=7.5Hz), 7.32 (1H, d, J=7.5Hz), 8.32 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.48 (1H, d, J=8.5Hz), 8.50 (1H, d, J=2Hz), 9.19 (1H, br s)

#### 【0098】製造例3

4-ヒドラジノ安息香酸メチル・塩酸塩(815mg)のジクロロメタン(60ml)溶液にトリエチルアミン(2.80ml)とジ炭酸ジ-tert-ブチル(2.19g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。この溶液を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム)で精製し、4-(2-tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ安息香酸メチル(836mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.42 (9H, s), 3.87 (3H, s), 6.01 (1H, br), 6.43 (1H, br), 6.80 (2H, d, J=8.5Hz),

7.90 (2H, d, J=8.5Hz)

【0099】製造例4

製造例3で得た4-(2-tert-ブトキシカルボニル)ヒドラジノ安息香酸メチル(416mg)のジクロロメタン(15ml)溶液にトリエチルアミン(0.27ml)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(321mg)を加え、混合物を室温で72時間攪拌した。この溶液を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、4-[2-tert-ブトキシカルボニル-1-(2,3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(571mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.43 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88-7.30 (5H, m), 7.82-8.01 (3H, m)

【0100】製造例5

4-ヒドラジノ安息香酸メチル・塩酸塩(1.02g)のジクロロメタン(20ml)溶液にトリエチルアミン(1.68ml)と無水酢酸(0.57ml)を加えた。室温で終夜攪拌した後、混合物を水および食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで固化させ、4-(2-アセチル)ヒドラジノ安息香酸メチル(516mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.90 (2H, br), 2.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (2H, d, J=8.5Hz)

【0101】製造例6

製造例5で得た4-(2-アセチル)ヒドラジノ安息香酸メチル(500mg)と塩化2,3-ジメチルベンゾイル(445mg)をピリジン(10ml)に加えた混合物を100℃で5時間加熱し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(20ml)に溶解し、希塩酸および食塩水で洗浄した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム)で精製し、4-[2-アセチル-1-(2,3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]安息香酸メチル(610mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, m), 7.88 (2H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, s)

【0102】製造例7

5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(346mg)と塩化p-ニトロベンゾイル(462mg)とのジクロロメタン(10ml)溶液に、0℃でピリジン(893mg)を加えた。得られた溶液を室温に2時間保った。反応混合物を減圧下濃縮

し、酢酸エチルと水で希釈した。有機抽出層を1N塩酸および食塩水で洗浄した。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)で精製することにより、4-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(607mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68-1.95 (2H, m), 1.95-2.18 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.58-4.17 (2H, br s), 6.14 (1H, d, J=6Hz), 6.68 (1H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, d, J=8Hz), 8.08 (2H, d, J=8Hz)

【0103】製造例8

製造例7と同様にして次の化合物を得た。

1) 2,3-ジメチル-8-(4-ニトロベンゾイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-8H-チエノ[2,3-b]アゼピン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06-2.27 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.71-2.87 (2H, m), 4.02 (2H, br t, J=6Hz), 7.54 (2H, d, J=8Hz), 8.16 (2H, d, J=8Hz)

【0104】2) 9-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-9H-ピリド[2,3-b]アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.69-2.13 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.58-4.45 (2H, br s), 7.04 (1H, dd, J=5, 8Hz), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.96 (1H, dd, J=2, 5Hz), 8.02 (2H, d, J=9Hz)

【0105】3) 5-(4-ニトロベンゾイル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.82-3.13 (2H, m), 3.47-3.76 (2H, m), 6.56-7.46 (8H, m), 7.55 (2H, d, J=8Hz), 8.07 (2H, d, J=8Hz)

【0106】製造例9

製造例7で得た4-(4-ニトロベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(593mg)と鉄粉末(1.1g)を酢酸(2ml)およびエタノール(20ml)に加えた混合物を還流下で1.5時間加熱した。得られた混合物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジエチルエーテル中で粉碎して、純粋な4-(4-アミノベンゾイル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3,2-b]アゼピン(356mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68-1.89 (2H, m), 1.89-2.11 (2H, m), 2.85-3.04 (2H, m), 3.57-4.22 (2H, br s), 6.27 (1H, d, J=6Hz), 6.47 (2H, d, J=8Hz), 6.68 (1H, d, J=6Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz)

【0107】製造例10

製造例 8-1) で得た 2, 3-ジメチル-8-(4-ニトロベンゾイル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ [2, 3-b] アゼピン-4-オンを用い、製造例 9 と同様にして 8-(4-アミノベンゾイル)-2, 3-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ [2, 3-b] アゼピン-4-オンを得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06 - 2.29 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 - 2.84 (2H, m), 3.96 (2H, br t, J=7Hz), 6.54 (2H, d, J=8Hz), 7.29 (2H, d, J=8Hz)

#### 【0108】製造例 11

1-(4-メチルフェニル) ピロール (925mg) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (1.5M n-ヘキサン溶液、4ml) を -78℃ で滴下し、この溶液を同温度で 2 時間攪拌した。ドライアイスとジエチルエーテル (50ml) との混合物を攪拌しているところへ、前記溶液を徐々に加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 2% メタノール含有クロロホルム) で精製し、1-(4-メチルフェニル) ピロール-2-カルボン酸 (550mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.40 (3H, s), 6.28 (1H, dd, J=2.5, 4Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 2.5Hz), 7.14 - 7.23 (5H, m),

#### 【0109】製造例 12

塩化 4-カルボメトキシフェニルメチルトリフェニルホスホニウム (8.94g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油中、800mg) を 0℃ で加え、この溶液を同温度で 1.5 時間攪拌した。この溶液に 2-メチルベンズアルデヒド (2.41g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。この溶液を酢酸エチル (150ml) で希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に n-ヘキサンを加え、不溶物のトリフェニルホスフィンオキドを濾過して除いた。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1 から 9:1) で精製した。先に 4-[ (Z) - (2-メチルフェニル) ビニル] 安息香酸メチル (2.66g) が得られ、次いで 4-[ (E) - (2-メチルフェニル) ビニル] 安息香酸メチル (2.14g) が得られた。

4-[ (E) - (2-メチルフェニル) ビニル] 安息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.44 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=16.5Hz), 7.18 - 7.25 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=16.5Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.58 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8.5Hz)

#### 【0110】製造例 13

製造例 2 で得た 6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) ニコチン酸メチル (380mg) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) とメタノール (15ml) との混合物に溶解した溶液を 1 時間還流させた。減圧下でメタノールを留去し、残った水溶液を pH 4 に調整した。析出した固体を濾取し、乾燥して 6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ) ニコチン酸 (343mg) を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.32 (1H, br), 7.13 - 7.30 (3H, m), 8.27 - 8.33 (2H, m), 8.82 (2H, m)

#### 【0111】製造例 14

製造例 4 で得た 4-[2-tert-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル (561mg) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) とメタノール (10ml) との混合物に溶解した溶液を 1 時間還流させ、減圧下でメタノールを留去した。残った水溶液を 1N 塩酸で酸性にし、析出した固体を濾取して 4-[2-tert-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸 (361mg) を得た。この化合物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

#### 【0112】製造例 15

製造例 12 で得た 4-[ (E) - (2-メチルフェニル) ビニル] 安息香酸メチルを用い、製造例 14 と同様にして 4-[ (E) - (2-メチルフェニル) ビニル] 安息香酸を得た。

30 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.41 (3H, s), 7.19 (1H, d, J=16.5Hz), 7.20 - 7.29 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=16.5Hz), 7.70 (1H, m), 7.77 (2H, d, J=8.5Hz), 7.94 (2H, d, J=8.5Hz)

#### 【0113】製造例 16

製造例 6 で得た 4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル (600mg) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) とメタノール (15ml) との混合物に溶解した溶液を室温で終夜攪拌し、次いで 50℃ で 1 時間攪拌した。減圧下でメタノールを留去し、残った水溶液を 1N 塩酸で酸性にした。析出した固体を濾取し、クロロホルムに溶解した。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して 4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] 安息香酸 (532mg) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.70 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.34 (3H, s), 7.01 - 7.21 (3H, m), 7.37 - 7.65 (2H, m), 7.91 (2H, m)

#### 【0114】製造例 17

製造例 1 で得た 1-[2-(5-ニトロ) フロイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (1.00g)

50

43

をメタノール (30 ml) とジオキサラン (910 ml) との混合物に溶解した溶液に、10%パラジウム-炭 (300 mg) を加え、混合物を3気圧下で7時間水素添加した。触媒を濾過して除き、濾液を減圧下溶媒留去して1-[2-(5-アミノ)フロイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (576 mg) を淡黄色の無定形晶として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

## 【0115】製造例18

製造例17と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 9-(4-アミノベンゾイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン  
2) 5-(4-アミノベンゾイル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

## 【0116】参考例1

製造例13で得た6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチン酸 (343 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に塩化オキサリル (0.176 ml) と数滴のN, N-ジメチルホルムアミドを加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、対応する酸塩化物を黄色固体として得た。この固体を1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (203 mg) のピリジン (20 ml) 溶液に加え、混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム (25 ml) に溶解した。この溶液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製して油状物を得た。この油状物をジエチルエーテルから結晶化して1-[6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (244 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.07 (2H, tt, J=6, 6Hz), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6Hz), 3.93 (2H, t, J=6Hz), 6.66 (1H, d, J=7.5Hz), 6.93 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.05 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.12 - 7.34 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.21 (1H, d, J=2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.5Hz), 8.35 (1H, br s)

## 【0117】実施例1

参考例1と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 4-[6-(2, 3-ジメチルベンゾイルアミノ)ニコチノイル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-b] アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.89 (2H, br), 6.28 (1H, d, J=5Hz), 6.79 (1H, d, J=5Hz), 7.17 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.29 (1H, d, J=7.5Hz), 7.40 (1H, d, J=7.5Hz), 7.75 (1H, d, J=8.5Hz), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.5Hz), 9.14 (1H, br)

44

【0118】2) 1-{4-[2-tert-ブトキシカルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.45 (9H, s), 2.02 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 6.55 (1H, br), 6.75 - 7.31 (11H, m)

【0119】3) 1-[4-[2-アセチル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル)ヒドラジノ]ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.47 (1H, m), 1.60 - 2.20 (3H, m), 2.12 (6H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, m), 2.81 - 3.12 (2H, m), 4.95 (1H, m), 6.70 - 7.30 (11H, m)

【0120】4) 1-{4-[ (E) -(2-メチルフェニル)ビニル]ベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.06 (2H, tt, J=6.5, 6.5Hz), 2.40 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=6.5Hz), 3.93 (2H, t, J=6.5Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.89 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 6.94 (1H, d, J=16.5Hz), 7.01 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.15 - 7.23 (4H, m), 7.31 - 7.43 (5H, m), 7.58 (1H, m)

## 【0121】実施例2

製造例11で得た1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-カルボン酸 (202 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に塩化オキサリル (0.139 ml) とN, N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1-(4-アミノベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (253 mg) とトリエチルアミン (0.21 ml) との混合物のジクロロメタン (20 ml) 溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、溶液を希塩酸、水、食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得て、この粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム) で精製し、1-{4-[1-(4-メチルフェニル)ピロール-2-カルボニル]アミノベンゾイル}-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (308 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.02 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.40 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 6.29 (1H, dd, J=3, 4Hz), 6.68 (1H, d, J=7.5Hz), 6.82 - 7.36 (13H, s), 7.58 (1H, s)

## 【0122】実施例3

実施例2と同様にして次の化合物を得た。

- 1) 5-ジメチルアミノ-1-{4-{[1-(4-

45

メチルフェニル) ピロール] - 2-カルボニル} アミノ  
ベンゾイル} - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
ベンゾアゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.30 - 3.05 (5H, m), 2.13 (3H,  
s), 2.42 (6H, s), 3.53 (1H, m), 4.04 (1H, m), 6.26  
(1H, dd, J=2.5, 4Hz), 6.53 - 7.57 (15H, m)

【0123】2) 1-[4-(2-シアノ-3-フェ  
ニルシンナモイルアミノ) ベンゾイル] - 1, 2, 3,  
4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.04 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.83  
(2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 6.66 (1H, d,  
J=8Hz), 6.87 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7.00 (1H, dd, J=  
8, 8Hz), 7.08 - 7.58 (16H, m)

【0124】3) 1-{4-[2-(3-フェニルチ  
オフェン) カルボニルアミノ] ベンゾイル} - 1, 2,  
3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.03 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.82  
(2H, t, J=7Hz), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 6.65 (1H, d,  
J=8Hz), 6.85 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.92 - 7.19 (5H,  
m), 7.25 (2H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, br s), 7.44 -  
7.63 (6H, m)

【0125】4) 1-[4-(2-フェニルニコチノ  
イルアミノ) ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒ  
ドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.04 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.83  
(2H, t, J=7Hz), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 6.66 (1H, d,  
J=8Hz), 6.86 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.94 - 7.33 (7H,  
m), 7.33 - 7.55 (4H, m), 7.56 - 7.80 (2H, m), 8.17  
(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.79 (1H, dd, J=5, 2Hz)

【0126】5) 1-{4-[ (5-メチル-3-フ  
ェニルイソオキサゾール-4-カルボニル) アミノ] ベ  
ンゾイル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.03 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.80  
(3H, s), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz),  
6.65 (1H, d, J=8Hz), 6.85 (1H, dd, J=8, 8Hz), 6.98  
(1H, dd, J=8, 8Hz), 7.04 - 7.20 (4H, m), 7.26 (2  
H, d, J=8Hz), 7.51 - 7.72 (5H, m)

#### 【0127】実施例4

2-(4-メチルフェニル) 安息香酸 (92.5mg)  
のジクロロメタン (5ml) 溶液に塩化オキサリル  
(0.055ml) と数滴のN,N-ジメチルホルムア  
ミドを加え、この溶液を室温で2時間攪拌した。減圧下  
溶媒を留去して油状物を得て、この油状物を1-(6-  
アミノ) ニコチノイル-5-ジメチルアミノ-2, 3,  
4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン (123  
mg) とトリエチルアミン (0.07ml) との混合物  
のジクロロメタン (20ml) 溶液に加えた。混合物を  
室温で2時間攪拌し、溶液を水および食塩水で洗浄し、  
硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油  
状物を得て、この粗油状物をシリカゲルカラムクロマト

46

グラフィー (溶出液; 1%メタノール含有クロロホルム)  
で精製し、5-ジメチルアミノ-1-{6-ジ [2-  
(4-メチルフェニル) ベンゾイル] アミノニコチノ  
イル} - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ  
アゼピン (103mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.30 - 2.95 (5H, m), 1.93 (3H,  
s), 2.34 (3H, s), 2.40 (6H, s), 4.03 (1H, m), 4.95  
(1H, m), 6.4 - 8.2 (23H, m)

#### 【0128】実施例5

10 実施例1-2) で得た1-{4-[2-t-ブトキシカ  
ルボニル-1-(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラ  
ジノ] ベンゾイル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキ  
ノリン (95mg) を80%トリフルオロ酢酸水溶液  
(5ml) に溶解した溶液を室温で2時間攪拌した。こ  
の溶液に酢酸エチル (10ml) と飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液 (10ml) を加え、有機層を食塩水で洗浄  
し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液;  
クロロホルム: メタノール=50:1) で精製した。生  
20 成物をジエチルエーテルで固化させ、1-{4-[1-  
(2, 3-ジメチルベンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾ  
イル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (3  
9.4mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.00 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.11  
(3H, s), 2.20 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.85 (2  
H, t, J=7Hz), 6.51 (1H, d, J=8Hz), 6.80 (1H, t, J=  
8Hz), 6.85 - 7.18 (9H, m)

#### 【0129】実施例6

30 実施例5で得た1-{4-[1-(2, 3-ジメチルベ  
ンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル} - 1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロキノリン (150mg) と37%ホルム  
アルデヒド水溶液 (36.5mg) をメタノール (5ml  
1) と酢酸エチル (0.2ml) との混合物に加えた混  
合物に、水素化シアノホウ素ナトリウム (35.3mg)  
を添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。この溶液  
をクロロホルム (15ml) で希釈し、炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液および食塩水で洗浄した。分離した有機層を  
硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロ  
ロホルム) で精製し、1-{4-[1-(2, 3-ジメ  
チルベンゾイル) -2-メチルヒドラジノ] ベンゾイ  
ル} - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (40.  
0mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.01 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.12  
(3H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.79 (2H, t, J  
=7Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 6.09 (1H, br), 6.50 (1  
H, d, J=8Hz), 6.79 (1H, t, J=8Hz), 6.82 - 7.19 (9  
H, m)

#### 【0130】実施例7

50 実施例5で得た1-{4-[1-(2, 3-ジメチルベ

ンゾイル) ヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (150mg) と塩化ベンゼンスルホニル (66.3mg) をピリジン (2ml) に加えた混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下ピリジンを留去し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を希塩酸および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで固くさせ、1- {4- [1- (2, 3-ジメチルベンゾイル) -2-フェニルスルホニルヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (176mg) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.91 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 3.61 (2H, t, J=7Hz), 6.72 (1H, br), 6.80 - 7.20 (11H, m), 7.39 - 7.74 (5H, m)

#### 【0131】実施例8

実施例7と同様にして1- {4- [1- (2, 3-ジメチルベンゾイル) -2-メチルスルホニルヒドラジノ] ベンゾイル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.92 (2H, tt, J=7, 7Hz), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.32 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=8Hz), 6.78 (1H, t, J=8Hz), 6.92 - 7.24 (9H, m)

#### 【0132】実施例9

製造例9で得た4- (4-アミノベンゾイル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-b] アゼピン (356mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に塩化o-トルオイル (223mg) を加え、次いでピリジン (207mg) を0℃で加えた。反応混合物を室温に1時間保ち、濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、この溶液を水、1N塩酸、食塩水の順で洗浄

し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合物から結晶化させることにより精製し、4- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-b] アゼピンを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.68 - 1.89 (2H, m), 1.89 - 2.09 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.87 - 3.00 (2H, m), 3.66 - 4.07 (2H, br s), 6.23 (1H, br d, J=3Hz), 6.69 (1H, d, J=6Hz), 7.18 - 7.49 (5H, m), 7.49 - 7.61 (4H, m)

#### 【0133】実施例10

実施例9と同様にして次の化合物を得た。

1) 2, 3-ジメチル-8- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-8H-チエノ [2, 3-b] アゼピン-4-オン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.07 - 2.26 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73 - 2.86 (2H, m), 3.97 (2H, t, J=6Hz), 7.19 - 7.70 (9H, m)

2) 9- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-9H-ピリド [2, 3-b] アゼピン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.54 - 1.97 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.84 - 3.06 (2H, br s), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.10 - 7.21 (1H, m), 7.22 - 7.49 (4H, m), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.79 (1H, dd, J=2, 7Hz), 8.01 (1H, dd, J=2, 7Hz)

3) 5- [4- (2-メチルベンゾイルアミノ) ベンゾイル] -10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.48 (3H, s), 2.84 - 3.12 (2H, m), 3.50 - 3.75 (2H, m), 6.97 - 7.61 (17H, m)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 1 3			
403/12	2 0 7			
409/12	2 1 3			
413/12	2 1 5			
471/04	1 1 3			
	1 1 4			
	1 2 1			
495/04	1 0 8			
// A 6 1 K 31/435	ADP			
	AED			
31/47	ABR			
	ABU			
	ACB			

	31/55	ACX
		ABN
		ACS
		ACV
(C 0 7 D	401/06	
	213:82	
	215:08)	
(C 0 7 D	401/12	
	207:416	
	215:08)	
(C 0 7 D	401/12	
	213:82	
	215:08)	
(C 0 7 D	403/12	
	207:416	
	223:12)	
(C 0 7 D	409/12	
	215:08	
	333:38)	
(C 0 7 D	413/12	
	215:08	
	261:18)	

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <[http://www.risingsun.co.uk/Terms\\_of\\_business.html](http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html)>